



**Applications de la chimie radicalaire des xanthates :
Fonctionnalisation de cycles à quatre chaînons.
Construction de structures polycycliques.**

Gregori Binot

► **To cite this version:**

Gregori Binot. Applications de la chimie radicalaire des xanthates : Fonctionnalisation de cycles à quatre chaînons. Construction de structures polycycliques.. Chimie de coordination. Ecole Polytechnique X, 2004. Français. NNT : . pastel-00000994

HAL Id: pastel-00000994

<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00000994>

Submitted on 27 Jul 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité : **Chimie Organique**

par

Grégori BINOT

Applications de la chimie radicalaire des xanthates :

**Fonctionnalisation de cycles à quatre chaînons
Construction de structures polycycliques**

Soutenue le 15 novembre 2004 devant le jury composé de

M. Philippe RENAUD
M. Jacques LEBRETON
M. Jacques SALAUN
M^{me} Béatrice SIRE
M. Samir ZARD

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

A mes parents,

A Corina,

Je tiens tout d'abord à remercier le *professeur Samir Zard* de m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de son équipe, d'une part en acceptant une candidature quelque peu tardive et de l'autre en trouvant à point nommé les fonds nécessaires. Merci pour la confiance que tu m'as tout de suite accordée, pour ta patience et tes encouragements dans les périodes de doute. Merci au *docteur Béatrice Sire*, « mon autre directeur de thèse », d'avoir toujours été disponible pour répondre à mes questions, que ce soit entre deux extractions ou entre deux articles de Tetrahedron Letters. Tu crois que ça va cycliser avec le NH libre ??

Je remercie le *professeur Philippe Renaud* d'avoir accepté avec enthousiasme de présider mon jury, ainsi que le *professeur Jacques Lebreton* et le *docteur Jacques Salaün* pour le temps consacré à la lecture de ce manuscrit.

L'analyse cristallographique de la décalone a été réalisée de manière “expresse” par le *docteur Louis Ricard*. Je lui en suis extrêmement reconnaissant.

Je remercie la Délégation Générale pour l'Armement pour son soutien financier et pour les quelques cérémonies militaires.

Je remercie vivement *Dominique Gennet* qui a eu l'immense plaisir de relire et commenter électroniquement la première version de ce document.

Merci *Jacques-Alexis* pour le coaching final (tu veux pas soutenir à ma place ?), les ballades à vélo, le sachet de grains et les poutoux.

Une mention spéciale au labo 3 : Dominique (SF), Fred (ou JP ? Dans tous les cas rends-moi ma pompe enfoiré !), “Fucking Hell” Gigi, et Myriem, à ma manièèèèèèèèèère !

En tous cas, merci à toutes et à tous d'avoir rendu agréables ces trois années : Alejandro, Ali, Aurélie, Camilla, Cathy, Celia, Cécile, David & David, Delphine, Delphine & Delphine, Fabien, François, Gilou, Graciela, “spider” Hadi, Ines, Issam (merci pour la déprotection au DMP), Jean-Christophe, Maman Jo, Julie, Laurence (c'est le 15 la soutenance !!), Lionel, Lucie, Markus (Ich weiß nicht), Michiel, Mike, Olga, Patrick, P'tite sœur, Soizic, Stéphanie, Thomas, Trevor, Twana et Xavier.

Brigitte, ta présence est indispensable à la bonne marche du DCSO, alors ne déménage pas plus loin que Palaiseau ! Merci pour tout.

Merci à Cédric et Fabien de m'avoir fait l'honneur de leur présence.

Vielen Dank Herr Doktor Sebastian de m'avoir montré le chemin. Eh bien cela valait la peine de partir, je ne regrette pas...

Enfin merci à Toi, pour ta patience et les sacrifices que tu as consentis, je t'en serai éternellement reconnaissant. Merci d'être à mes côtés.

Bonne chance à tous les doctorants, et pas d'inquiétude, c'est bien moins difficile quand c'est vous qui êtes en bas de l'amphi : **ooooooooooooo !**

Sommaire

Chapitre I Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

I. LES REACTIONS RADICALAIRES EN CHAÎNE.....	16
I.1. PRINCIPE DE LA METHODE PAR PROPAGATION.....	16
I.2. EXEMPLE DE REACTION RADICALAIRE EN CHAÎNE : UTILISATION DE L'ETAIN	17
I.3. LES REACTIONS RADICALAIRES PAR TRANSFERT DE GROUPE	17
II. LA CHIMIE RADICALAIRE DES XANTHATES PAR TRANSFERT DE GROUPE.....	19
II.1. PREAMBULE : LA DESOXYGENATION DE BARTON-McCOMBIE	19
II.2. CHIMIE RADICALAIRE PAR TRANSFERT DE XANTHATE.....	20
<i>II.2.1. Principe.....</i>	<i>20</i>
<i>II.2.2. Synthèse des xanthates</i>	<i>21</i>
II.3. APPLICATIONS SYNTHETIQUES	23
<i>II.3.1. Additions intermoléculaires sur des oléfines</i>	<i>23</i>
<i>II.3.2. Réactions de cyclisation.....</i>	<i>24</i>
II.4. CONCLUSION.....	27

Chapitre II Fonctionnalisation de cycles à quatre chaînons par voie radicalaire

I. LES CYCLOBUTANONES : SYNTHÈSES ET REACTIVITE	31
I.1. PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE.....	31
<i>I.1.1. Synthèse via un cétène.....</i>	<i>31</i>
<i>I.1.2. Synthèse par agrandissement de cycle</i>	<i>33</i>
I.2. UN PUISSANT INTERMEDIAIRE DE SYNTHÈSE	35
II. FONCTIONNALISATION DE CYCLOBUTANONES PAR VOIE RADICALAIRE	39
II.1. METHODES POUR L'ALKYLATION EN α.....	39
II.2. PREPARATION DES PRECURSEURS.....	40
<i>II.2.1. Synthèse des cyclobutanones mono-halogénées</i>	<i>41</i>
<i>II.2.2. Xanthates précurseurs</i>	<i>46</i>
<i>II.2.3. Retour sur le réarrangement observé</i>	<i>48</i>
II.3. ADDITIONS RADICALAIRES PAR TRANSFERT DE XANTHATE.....	50
<i>II.3.1. Fragmentations de cyclobutanones par voie radicalaire.....</i>	<i>50</i>
<i>II.3.2. Comportement des xanthates précurseurs</i>	<i>52</i>
II.4. TRANSFORMATION DES ADDUITS	55
<i>II.4.1. Oxydation de Baeyer-Villiger</i>	<i>55</i>
<i>II.4.2. Oléfination de Horner-Emmons.....</i>	<i>56</i>
II.5. CONCLUSION.....	58
III. EXTENSION DE LA METHODE AUX β-LACTAMES	59
III.1. MODIFICATION DE β-LACTAMES PAR VOIE RADICALAIRE	59
III.2. PREPARATION DES PRECURSEURS	60
<i>III.2.1. Synthèse par cycloaddition sur une imine</i>	<i>60</i>
<i>III.2.2. Synthèse par déplacement d'un halogène</i>	<i>62</i>
III.3. ESSAIS D'ADDITION RADICALAIRE.....	64
<i>III.3.1. Comportement du xanthate II-55</i>	<i>64</i>
<i>III.3.1. Introduction d'un groupement phényle sur l'azote du lactame</i>	<i>65</i>
III.4. CONCLUSION	67

Chapitre III Synthèse de xanthates par addition conjuguée : applications en chimie radicalaire

I. INTRODUCTION	71
II. CREATION DE CENTRES QUATERNAIRES PAR ADDITION INTERMOLECULAIRE	72
II.1. CAS DES CETONES CONJUGUEES	72
<i>II.1.1. Préparation des adduits.....</i>	<i>72</i>
<i>II.1.2. Additions radicalaires.....</i>	<i>74</i>
II.2. CAS DU 3,3-DIMETHYLBUTENAL	75
<i>II.2.1. Préparation du précurseur radicalaire III-04.....</i>	<i>76</i>
<i>II.2.2. Essai d'addition intermoléculaire</i>	<i>76</i>
<i>II.2.3. Protection par un dioxolane : synthèse et additions radicalaires.....</i>	<i>77</i>
II.3. LIMITATIONS DE LA METHODE.....	79
III. ACCES AUX SQUELETTES HYDRINDANES ET DECALINES PAR CYCLISATION RADICALAIRE	81
INTRODUCTION.....	81
III.1. PREPARATION DES PRECURSEURS	83
<i>III.1.1. Accès au squelette hydrindane.....</i>	<i>84</i>
<i>III.1.2. Accès au système décaline.....</i>	<i>85</i>
III.2. ESSAIS DE CYCLISATION	86
<i>III.2.1. Accès au squelette hydrindane.....</i>	<i>86</i>
<i>III.2.2. Accès au système décaline.....</i>	<i>87</i>
III.3. CONCLUSION	90
IV. CONSTRUCTION DE SYSTEMES POLYCYCLIQUES PAR UNE CASCADE RADICALAIRE ...	91
IV.1. OBJECTIFS	93
IV.2. RETROSYNTHÈSE ENVISAGÉE	94
<i>IV.3.1. Préparation du composé III-31</i>	<i>95</i>
<i>IV.3.2. Préparation du bromure allylique III-34</i>	<i>95</i>
<i>IV.3.3. Couplage des deux fragments</i>	<i>96</i>
<i>IV.3.4. Déprotection du dithiolane</i>	<i>96</i>
<i>IV.3.5. Formation du xanthate précurseur</i>	<i>99</i>
IV.4. TENTATIVES DE CYCLISATION	99
IV.5. CONCLUSION	101

Chapitre IV Nouvelle voie d'accès aux dihydroquinoléinones

I. IMPORTANCE DES QUINOLEINONES ET STRUCTURES APPARENTÉES.....	105
I.1. QUELQUES METHODES DE SYNTHÈSE DES QUINOLEINONES	106
<i>I.1.1. Par substitution électrophile aromatique.....</i>	<i>106</i>
<i>I.1.2. Accès via une réduction.....</i>	<i>107</i>
<i>I.1.3. Condensation de Friedländer.....</i>	<i>107</i>
<i>I.1.4. Méthodes récentes.....</i>	<i>107</i>
II. NOUVEL ACCES AUX DIHYDROQUINOLEINONES VIA UNE CYCLISATION RADICALAIRE AROMATIQUE	109
II.1. INTRODUCTION	109
II.2. FORMATION DES PRECURSEURS PAR ADDITION CONJUGUÉE D'ACIDE XANTHIQUE	110
<i>II.2.1. Conditions pour l'addition sur les amides α,β-insaturés.....</i>	<i>110</i>
<i>II.2.2. Essais de cyclisation</i>	<i>113</i>
<i>II.2.3. Voie détournée</i>	<i>118</i>

II.3. COMBINAISON ADDITION INTERMOLECULAIRE / CYCLISATION AROMATIQUE	119
<i>II.3.1. Synthèse des amides insaturés</i>	<i>119</i>
<i>II.3.2. Additions intermoléculaires de xanthates sur les oléfines préparées</i>	<i>120</i>
<i>II.3.3. Cyclisations des adduits.....</i>	<i>122</i>
II.4. CONCLUSION.....	124
 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	 125
 PARTIE EXPERIMENTALE	 131

Ce travail a fait l'objet de deux publications :

“Intermolecular additions of cyclobutanone derived radicals. A convergent, highly efficient access to polycyclic cyclobutane containing structures”

Grégori Binot and Samir Z. Zard

Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 7703-7706.

“A convergent construction of quaternary centres and polycyclic structures”

Grégori Binot, Béatrice Quiclet-Sire, Twana Saleh, Samir Z. Zard

Synlett **2003**, 382-386.

Abréviations utilisées

Ac	acétyle
ACS	acide camphresulfonique
AIBN	α,α' -azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
APTS	acide <i>p</i> -toluènesulphonique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	butyle
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane
DLP	peroxyde de lauroyle
DMF	diméthylformamide
DMP	periodinane de Dess-Martin
LDA	diisopropylamidure de lithium
mCPBA	acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	méthyle
Ms	mésyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Pht	phtalimido
Pr	propyle
Pyr.	pyridine
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthysilyle
Tf	triflyle
Ts	tosyle
Xa	EtOC(S)S (ou tel que spécifié)

Cat.	quantité catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Δ	chauffage
h	heure
h ν	irradiation photochimique
min	minute
IR	infrarouge
RMN	résonance magnétique nucléaire
S _N 2	substitution nucléophile de type 2
TA	température ambiante

N. B. : pour une meilleure lecture de ce manuscrit, les composés préparés au cours de ces travaux ont été numérotés en gras, précédés du numéro de chapitre où ils sont cités (par exemple la première molécule synthétisée par nos soins et citée au chapitre II sera notée **II-01**). Les autres composés cités sont notés en lettres majuscules et en chiffres (par exemple la première molécule préparée par Julien Pothier sera notée **JP01**).

Chapitre I

**Introduction à la chimie radicalaire
des xanthates**

Introduction

Les radicaux sont des espèces chimiques possédant au moins un électron non apparié issu de la rupture *homolytique* d'une liaison. Née à la fin du XIX^e siècle, lorsque Gomberg met en évidence l'existence du radical triphénylméthyle, leur chimie a longtemps été limitée à des applications industrielles, comme l'halogénéation des alcanes ou les réactions de polymérisation. En revanche, la chimie radicalaire a longtemps été dénigrée dans le domaine de la synthèse fine où elle était jugée imprévisible et incontrôlable.

Depuis les trente dernières années, la compréhension de la structure et de la réactivité des radicaux a finalement permis le développement de réactions extrêmement utiles au chimiste organicien, complétant l'arsenal des réactions ioniques et organométalliques. Ainsi, la chimie radicalaire a semble-t-il à présent la place qu'elle mérite au sein de la synthèse organique, comme en témoignent les nombreuses synthèses totales comportant une étape clé radicalaire.

Parmi les nombreuses méthodes développées au cours de ces trois décennies, la chimie radicalaire par transfert de xanthates étudiée au laboratoire s'est montrée particulièrement performante dans le domaine des additions intermoléculaires. Celle-ci permet en effet d'effectuer des couplages entre deux fragments fonctionnalisés difficilement réalisables par les autres méthodes, en particulier par la chimie très répandue des radicaux stannylés. En outre, elle évite l'utilisation de métaux toxiques qui sont souvent difficiles à éliminer.

C'est dans le cadre de ces recherches que s'inscrivent les travaux décrits dans ce manuscrit. De nouvelles applications en synthèse organique ont ainsi été développées, celles-ci ayant en commun l'utilisation de xanthates comme sources de radicaux.

Dans un premier temps, les principales caractéristiques de la chimie radicalaire par transfert de xanthates seront exposées, en particulier ses applications les plus spectaculaires. Nous verrons au cours des chapitres suivants que notre méthode a pu être appliquée à la fonctionnalisation de cycles carbonylés à quatre chaînons (chapitre II), donnant accès à des structures complexes peu communes, ainsi qu'à la création de polycycles carbonés et de centres quaternaires (chapitre III), et enfin à la formation de dihydroquinoléinones, par une cyclisation radicalaire aromatique (chapitre IV).

Au cours de ce chapitre, nous traiterons essentiellement le cas des réactions radicalaires en chaîne, dont notre chimie fait partie.¹ Nous présenterons le principe de la chimie radicalaire par transfert de xanthate développée au laboratoire ainsi que quelques-unes de ses nombreuses applications synthétiques.

I. Les réactions radicalaires en chaîne

I.1. Principe de la méthode par propagation

Au cours d'une réaction entre un radical et une espèce non radicalaire, le radical transmet son caractère radicalaire au produit formé, constituant ainsi une chaîne. Une réaction radicalaire en chaîne se décompose en trois étapes :

1. L'**amorçage**, au cours duquel le radical propagateur de chaîne est généré.
2. La **propagation**, où à partir d'un radical, un nouveau radical est formé. Après une ou plusieurs étapes élémentaires, le produit final souhaité est formé et le radical propagateur de chaîne est régénéré.
3. La **terminaison**, qui conduit à la disparition des espèces radicalaires par combinaison ou dismutation des radicaux.

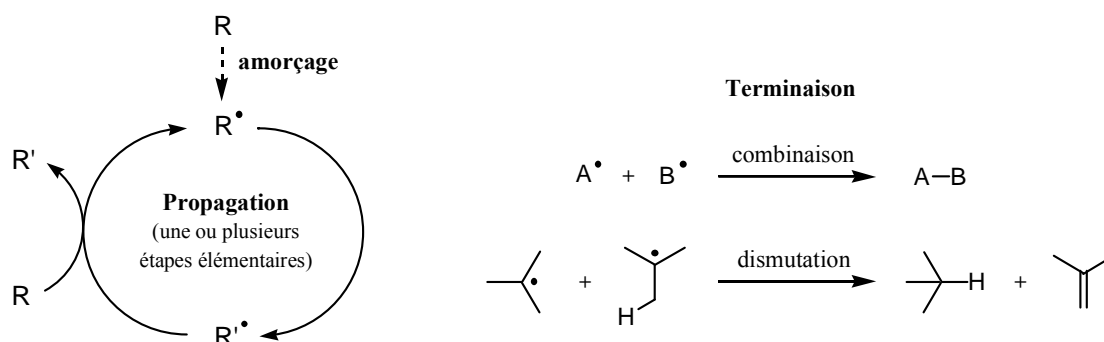


Figure I-1 Mécanisme radicalaire en chaîne

L'étape de propagation est l'étape fondamentale de ce type de mécanisme. Chaque radical formé est consommé par la réaction suivante, et pour obtenir un processus efficace, il est nécessaire que la vitesse de la réaction la plus lente du cycle (*étape cinétiquement déterminante*) soit suffisamment rapide pour que, compte tenu des concentrations en radicaux généralement très faibles, les réactions de terminaison puissent être négligées.

¹ Pour des renseignements plus généraux sur les aspects théoriques et synthétiques des espèces radicalaires, on pourra se reporter aux ouvrages de référence suivants :

Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds, Giese B., Pergamon Press, Oxford, 1986. Curran D. P., in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 4, Semmelhack M. F., Trost B. M. Eds., Pergamon Press: Oxford, 1991, p. 715-830. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Motherwell W. B., Crich D., Academic Press, London, 1991. *Les radicaux libres en chimie organique*, Fossey J., Lefort D., Sorba J., Masson, Paris, 1993. *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud P., Sibi M. P. Eds, Wiley-VCH, 2001, vol. 1 et 2. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Zard S. Z. Oxford University Press, 2003.

I.2. Exemple de réaction radicalaire en chaîne : utilisation de l'étain

Malgré leur toxicité et les problèmes de purification qu'ils posent souvent,² les dérivés stannylés sont fréquemment utilisés en synthèse. En particulier, les réactions avec l'hydrure de tributylétain permettent de réaliser de nombreuses transformations tout en étant compatibles avec un grand nombre de fonctionnalités. Le principe général de cette méthode est présenté à la Figure I-2.

Ce système est très efficace car la liaison C-H est beaucoup plus forte que la liaison Sn-H et l'étain, grâce à son affinité pour de nombreux hétéroatomes, est capable d'engendrer plusieurs types de radicaux, même primaires, vinyliques ou aromatiques.

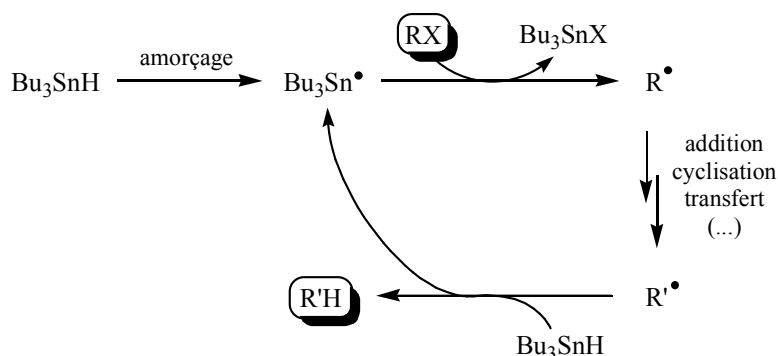


Figure I-2 réaction en chaîne avec l'hydrure de tributylétain

Dans un premier temps le radical stannylé est généré à partir d'un radical issu de la décomposition d'un amorceur, en général l'AIBN, puis réagit avec le composé RX (où X est un halogène, un thiocarbonyle, un sélénure...) pour donner le radical intermédiaire R^\bullet . Celui-ci peut alors subir diverses transformations avant d'être réduit pour donner le produit désiré $R'H$ et régénérer le radical stannylé. La réaction devient alors plus délicate puisqu'en fait tout radical intermédiaire peut attaquer une molécule d'hydrure d'étain, par un transfert irréversible d'hydrogène. Pour éviter ces réactions secondaires, il faut garder une concentration très faible en hydrure d'étain dans le milieu, ce qui est généralement réalisé en l'ajoutant lentement tout au long de la réaction et en travaillant à grande dilution.

I.3. Les réactions radicalaires par transfert de groupe

Ce type de réaction a été exploité en premier par Kharasch pour l'hydrobromation régiosélective des alcènes³ (Figure I-3) puis a été étendu à d'autres sources de radicaux. Ces derniers sont typiquement les halogénures, en particulier les iodures dont la liaison carbone-iode peut être aisément rompue, les composés soufrés ou encore séléniés.

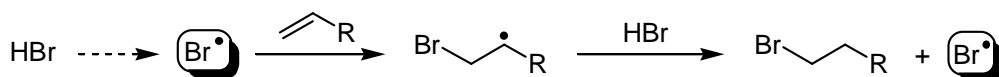


Figure I-3 hydrobromation radicalaire des alcènes

² Baguley, P. A., Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 3072.

³ Kharasch, M. S., Skell, P. S., Fischer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1055.

Le mécanisme général de ces réactions radicalaires par transfert de groupe est présenté à la Figure I-4.

Le radical \mathbf{R}^\bullet issu de l'amorçage peut évoluer selon deux voies. S'il réagit avec une molécule de départ, on régénère le radical et une molécule de départ : cette réaction dite *dégénérée* est donc sans effet visible au niveau macroscopique. Il peut également évoluer vers le radical \mathbf{R}'^\bullet par une suite de réactions radicalaires élémentaires. Ce nouveau radical réagit alors avec le substrat de départ pour donner le produit désiré $\mathbf{R}'\mathbf{X}$ en régénérant le radical \mathbf{R}^\bullet qui propage ainsi la chaîne.

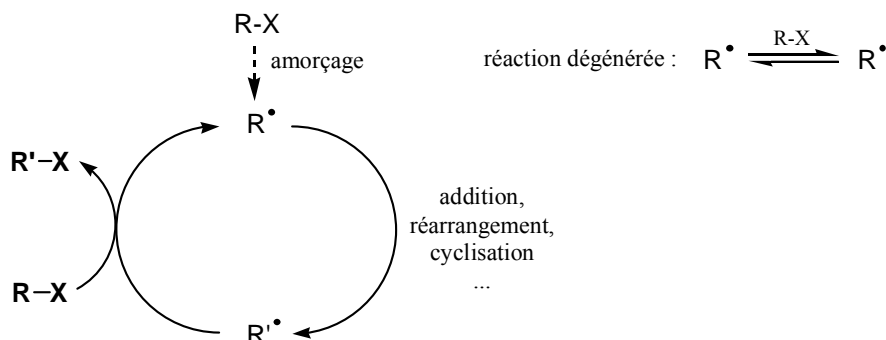


Figure I-4 méthode par transfert de groupe

Les principaux avantages de cette méthode sont d'une part liés au phénomène de dégénérescence. En supprimant les réactions parasites des autres méthodes, celle-ci permet de réaliser des transformations plus difficiles car plus lentes. En d'autres termes, la "durée de vie" apparente du radical initial dans le milieu est en quelque sorte allongée.

D'autre part, le groupe ou l'atome transféré se retrouve sur la molécule finale, ce qui permet d'ajouter une fonction supplémentaire au produit de la réaction. L'absence d'utilisation de métaux lourds et la possibilité de travailler en milieu relativement concentré sont d'autres avantages de cette méthode.

En revanche, cette méthode n'est pas aussi générale que celles utilisant la chimie de l'étain. En effet, pour propager efficacement la chaîne, le radical \mathbf{R}'^\bullet doit pouvoir facilement arracher le groupe \mathbf{X} de la molécule de départ de manière efficace. Ainsi, *il est nécessaire que le radical initial soit plus stable que le radical \mathbf{R}^\bullet* afin de ne pas observer de phénomène de polymérisation du système.

Les réactions radicalaires développées au sein de notre laboratoire mettant en jeu des xanthates⁴ sont également basées sur un transfert de groupe, comme nous allons le voir au cours du prochain paragraphe.

⁴ ou dithiocarbonates.

II. La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe

II.1. Préambule : la désoxygénation de Barton-McCombie⁵

La réaction de Barton-McCombie permet de réaliser la désoxygénation d'un alcool secondaire dans des conditions radicalaires particulièrement douces, là où les réactions ioniques manquent souvent de sélectivité et d'efficacité, en particulier dans le domaine de la chimie des sucres.

Cette réaction nécessite dans un premier temps la transformation de l'alcool secondaire en un xanthate, ce qui est facilement réalisé en traitant l'alcoolate correspondant par le disulfure de carbone puis en piégeant le thiolate formé par de l'iodure de méthyle.

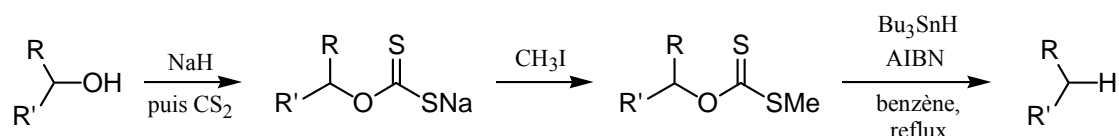


Figure I-5 synthèse des xanthates puis désoxygénation

La réduction est ensuite effectuée par l'hydruire de tributylétain en présence d'un amorceur radicalaire. Le mécanisme de la réaction repose sur l'addition réversible⁶ d'un radical stannylé sur le thiocarbonyle conduisant à un radical qui se fragmente du côté de l'oxygène de manière irréversible pour donner un radical carboné secondaire ainsi qu'un dérivé d'étain.

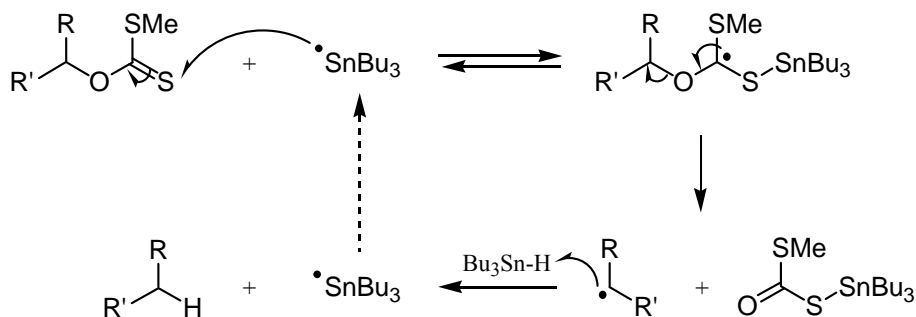


Figure I-6 mécanisme de la désoxygénation

La force motrice de la réaction est la formation d'une liaison C=O plus stable que la liaison C=S initiale. La fragmentation du côté du soufre est de plus défavorisée car elle conduirait à la formation d'un radical méthyle très haut en énergie.

Cette réaction est généralement limitée aux alcools secondaires car, selon le mécanisme précédent, un xanthate dérivé d'un alcool primaire pourrait également fragmenter du côté du soufre.⁷ Le cas des xanthates dérivés d'alcools tertiaires est différent. En effet, dans ce cas ces

⁵ Barton, D. H. R., McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574.

⁶ Barton, D. H. R., Crich, D., Löffler, A., Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 646.

⁷ Pour remédier à ce problème, de nouveaux composés possédant un groupement thiocarbonyl ont été développés: Barton D. H. R., Motherwell W. B., Stange A. *Synthesis* **1981**, 743. Barton D. H. R., Blundell P., Dorchak J., Jang J. O., Jaszberenyi J. C. *Tetrahedron* **1991**, 47, 8969.

composés subissent facilement une élimination par chauffage pour donner une oléfine (réaction de Chugaev, Figure I-7).⁸

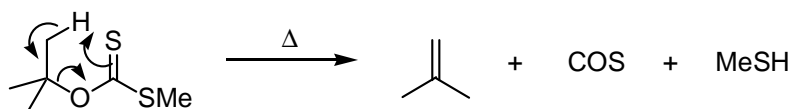


Figure I-7 élimination de Chugaev

C'est le caractère réversible de l'addition sur le thiocarbonyle et la relative facilité de rupture de la liaison C-S qui ont permis de développer au laboratoire une nouvelle chimie radicalaire des xanthates,⁹ que nous allons à présent développer.

II.2. Chimie radicalaire par transfert de xanthate

II.2.1. Principe

Afin de défavoriser la fragmentation du côté de l'oxygène, sa substitution par un éthyle ou tout autre groupe alkyle primaire, ou encore aryle (groupement R' de la Figure I-8) s'est imposée comme une évidence. En suivant la voie b, le radical intermédiaire **II** conduirait en effet à la formation d'un radical **R'** primaire haut en énergie, ce qui est fortement défavorisé.

Du côté du soufre, tout substituant secondaire, tertiaire ou primaire stabilisé conduira alors à une fragmentation exclusive de son côté pour donner le radical **R'**, à condition d'amorcer la réaction de manière à ne pas suivre la voie a. L'utilisation de l'AIBN n'est donc pas possible ici, en revanche les radicaux carbonés primaires, issus par exemple du peroxyde de lauroyle, sont parfaitement compatibles avec ce schéma réactionnel.

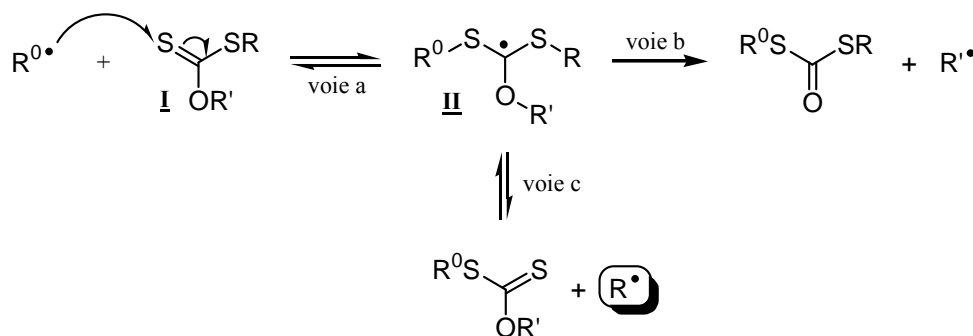


Figure I-8 évolutions possibles après l'addition d'un radical sur un xanthate

Le xanthate se comporte donc ici comme un réservoir de radicaux qui permet des réactions qui ne seraient pas normalement possibles, comme par exemple l'addition sur une oléfine non activée. En effet, l'avantage immense de cette méthode est que la réaction de

⁸ Cette réaction étant relativement lente à température ambiante, la désoxygénation peut quand même être réalisée à condition de travailler à cette température, ce qui est possible en amorçant la réaction par le système triéthylborane/dioxygène (Barton D. H. R., Parekh S. I., Tse C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2733).

⁹ Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 3001.

compétition principale, à savoir l'attaque de R^\bullet sur le xanthate **I** conduisant au radical tertiaire intermédiaire, est dégénérée (Figure I-9). On retrouve alors toutes les caractéristiques de la chimie radicalaire par transfert de groupe exposées précédemment, en particulier l'absence d'utilisation de métaux lourds, la nature même des xanthates permettant en outre de supplanter les dérivés iodés, peu aisés à manipuler en raison de leur instabilité thermique et photochimique.

Le radical R^\bullet dispose ainsi d'une longue durée de vie pour effectuer toute autre transformation puisque c'est la seule évolution possible. Néanmoins, il est évident que si une réaction est thermodynamiquement défavorable ou nécessite une trop grande énergie d'activation, le simple fait de rallonger la durée de vie du radical ne suffira pas à la réaliser.

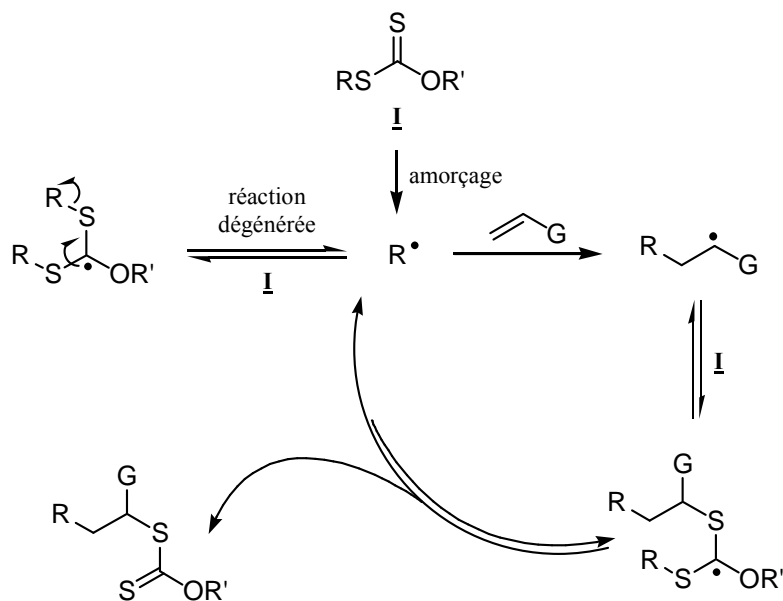


Figure I-9 principe général de l'addition radicalaire par transfert de xanthate

II.2.2. Synthèse des xanthates

La préparation de cette catégorie de xanthates est relativement simple et efficace. Les voies de synthèse choisies reposent sur l'utilisation de l'*O*-éthylxanthogénate de potassium,¹⁰ sel commercial et peu onéreux. Son substituant éthyle du côté de l'oxygène en fait un outil précieux pour la synthèse des xanthates qui nous intéressent et le site réactif de type thiolate, particulièrement nucléophile, se révèle très efficace pour synthétiser les xanthates primaires ou secondaires par une simple substitution nucléophile.

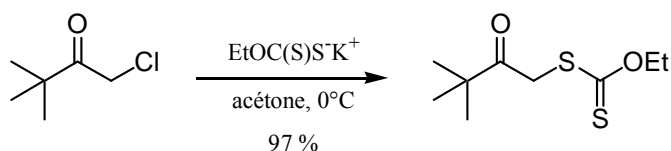


Figure I-10 substitution nucléophile par l'*O*-éthylxanthogénate de potassium¹¹

¹⁰ En cas de nécessité, la préparation d'autres sels est très aisée, en suivant un mode opératoire comparable à celui donnant accès aux xanthates de Barton-Mc Combie à partir d'un alcool (cf Figure I-5).

¹¹ Boivin, J., Pothier, J., Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3701.

Cette méthode présente cependant les inconvénients de la substitution nucléophile, en particulier la quasi-impossibilité d'obtenir un xanthate tertiaire par cette voie, ou le risque d'élimination du fait de la basicité élevée de ce sel.

Une autre voie d'accès repose sur l'utilisation d'un bis-xanthate, facilement obtenu par oxydation du xanthogénate commercial par l'iode. Attaqué par un carbanion, le pont disulfure du bis-xanthate s'ouvre pour conduire de manière simple et efficace à des xanthates primaires ou secondaires¹² (Figure I-11).

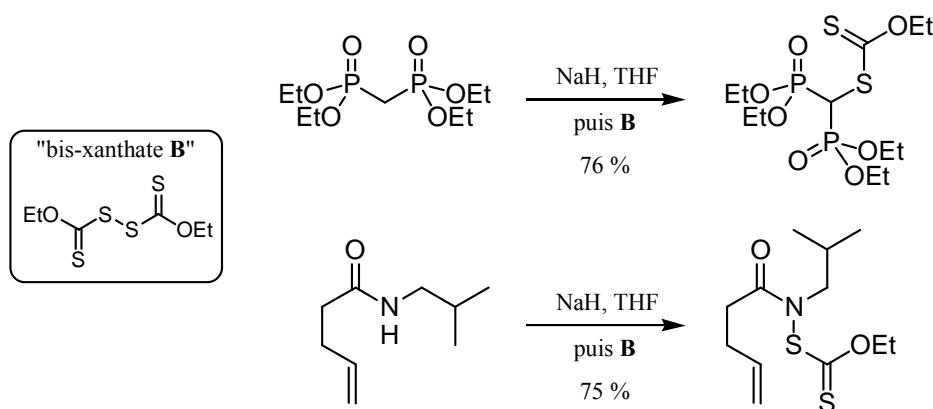


Figure I-11 utilisations d'un bis-xanthate

Cette méthode a pu être étendue à d'autres anions que les anions carbonés, comme le montre le second exemple où un précurseur de radical amidyle a été formé par addition d'un amidure sur le bis-xanthate d'éthyle.¹³

Au cours du chapitre III de ce manuscrit, nous exposerons une méthode simple et efficace pour obtenir des xanthates *tertiaires*, permettant de contourner les limitations de la S_N2 . L'acide xanthique s'est en effet révélé capable d'induire une addition de type Michael sur divers systèmes α,β -insaturés, comme le montre par exemple la formation du xanthate **III-22** à partir d'une énone encombrée (Figure I-12).

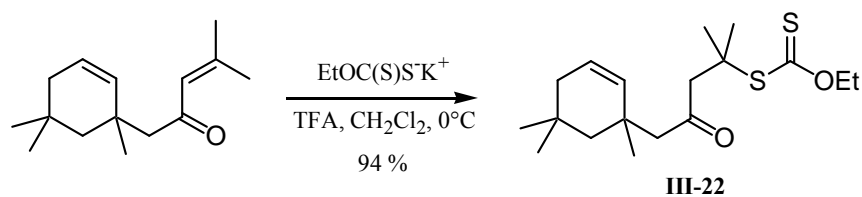


Figure I-12 formation d'un xanthate tertiaire par addition conjuguée

Enfin, la dernière grande voie d'accès résulte simplement du principe de la chimie radicalaire par transfert de groupe. Le produit de l'addition d'un xanthate sur une oléfine étant

¹² Gagosz, F., Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 3, 387.

¹³ Gagosz, F., Moutrille, C., Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2707.

lui-même un xanthate, il peut à son tour servir de précurseur et être engagé dans de nouvelles réactions radicalaires, en particulier des cyclisations.

II.3. Applications synthétiques

La chimie radicalaire par transfert de xanthate a été éprouvée avec succès au laboratoire au cours des vingt dernières années, explorant les diverses possibilités de celle-ci.

II.3.1. Additions intermoléculaires sur des oléfines

Comme prédit lors de sa conception, l'addition radicalaire sur des oléfines externes peu réactives vis-à-vis de ce type de réaction a été un des succès majeurs de cette chimie. La diversité des structures que l'on peut obtenir par cette méthode provient à la fois de la fonctionnalité portée par le xanthate et de celle portée par l'oléfine. Toutes sortes de couplages peuvent être alors envisagés.

Comme nous l'avons vu précédemment, la substitution nucléophile par le sel de xanthogénate est la principale voie d'accès aux xanthates précurseurs. Les groupements carbonyles α -halogénés (cétones, esters, amides...) constituent dès lors une source abondante de radicaux primaires ou secondaire stabilisés, par l'intermédiaire du xanthate correspondant. Par exemple le xanthate dérivé de la chloropinacolone s'additionne avec un très bon rendement sur une allylamine substituée pour conduire en trois étapes à la pipéridine **JP01**.¹¹

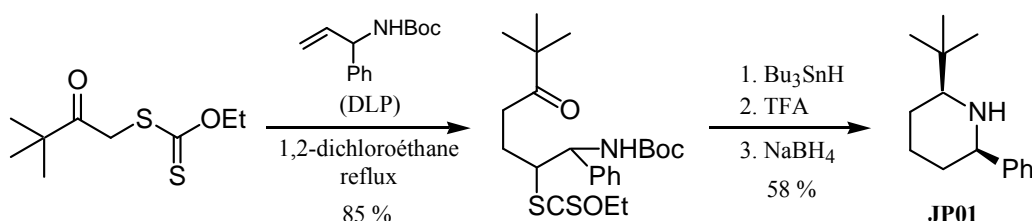


Figure I-13 utilisation d'un xanthate α -carbonylé : synthèse d'une pipéridine

Cette méthode a permis d'utiliser pour la première fois en synthèse des radicaux peu communs. Par exemple des radicaux propargyliques¹⁴ ont pu réagir de façon intermoléculaire alors qu'ils sont d'habitude très peu réactifs car trop stabilisés (Figure I-14). Le radical méthyltrifluoroacétyl a également pu être employé pour synthétiser un sucre modifié de manière efficace.¹⁵

¹⁴ Denieul, M. P., Quiclet-Sire B., Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495.

¹⁵ Denieul, M. P., Quiclet-Sire B., Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1996**, 2511.

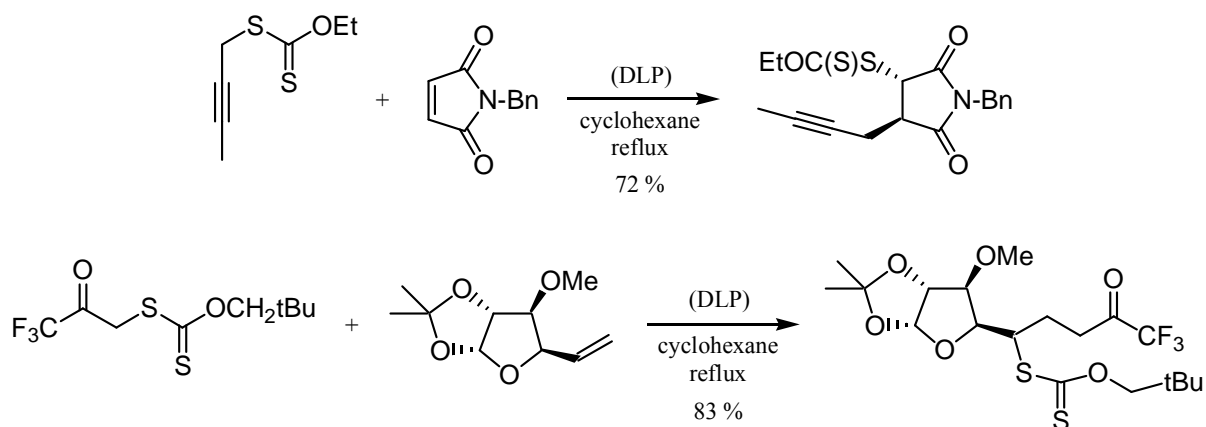


Figure I-14 utilisation de radicaux "exotiques"

Les conditions opératoires sont particulièrement douces et permettent de travailler avec des molécules relativement complexes, comme le montrent par exemple l'addition d'un xanthate dérivé de tétrazole sur un boronate¹⁶ ou la fonctionnalisation de la pleuromutiline¹⁷ par cette méthode (Figure I-15).

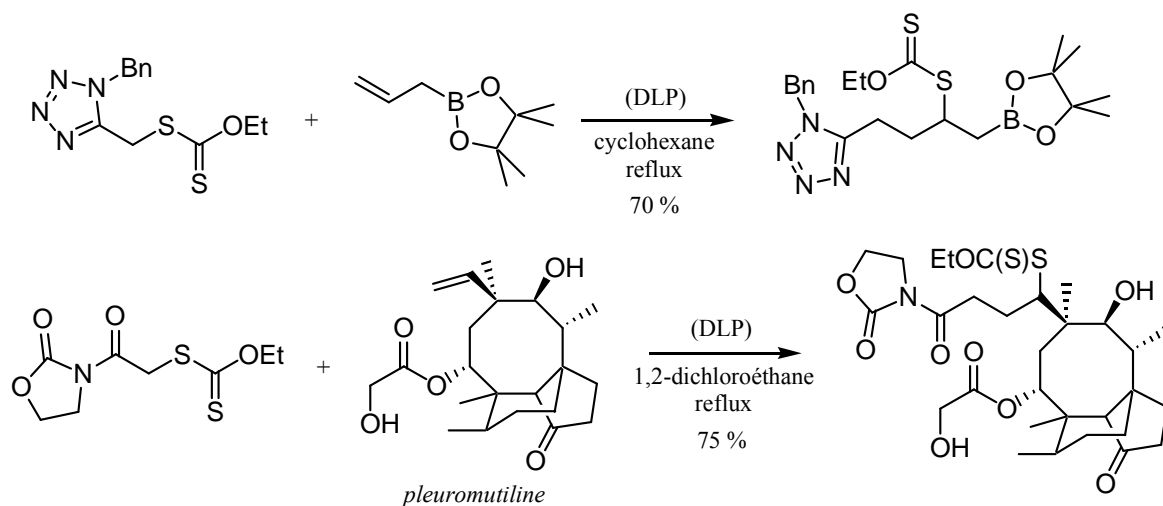


Figure I-15 additions sur des substrats complexes

L'addition de xanthates sur des oléfines externes est donc un moyen particulièrement puissant d'accès à des molécules comportant des fonctionnalités très diverses. Les réactions sont faciles à mettre en œuvre et les rendements sont en général très bons.

II.3.2. Réactions de cyclisation

Les cyclisations radicalaires sont souvent confinées à la formation de cycles à cinq ou six chaînons selon des processus 5-*exo*, 6-*endo* ou 6-*exo*, favorisés par la cinétique. Cette

¹⁶ Lopez-Ruiz, H., Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 2618.

¹⁷ Bacqué, E., Pautrat, F., Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312.

possibilité a été mise en œuvre pour la formation de deux cycles à six chaînons lors de la synthèse de la matrine,¹⁸ le xanthate initial provenant d'une addition intermoléculaire.

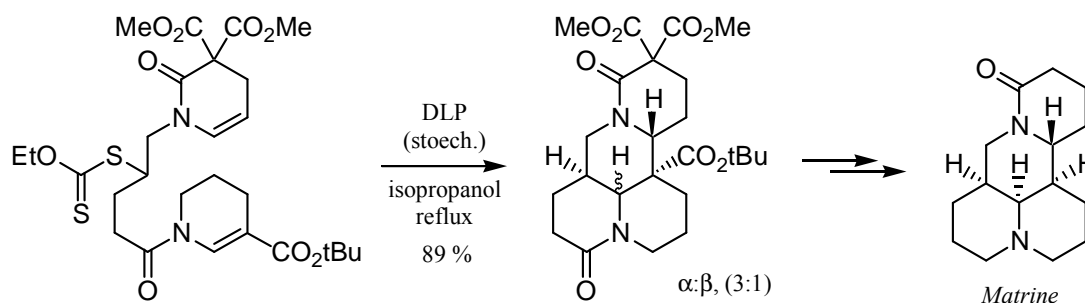


Figure I-16 cyclisations en cascade : synthèse de la matrine

Dans cet exemple, la fonction xanthate est réduite *in situ* en fin de réaction. Nous avons déjà vu que cette réduction peut être effectuée à l'aide d'un hydrure d'étain (Figure I-13). La méthode développée au laboratoire permet de réaliser cette transformation d'une manière particulièrement efficace sans intervention de métaux lourds, en employant une quantité stoechiométrique de DLP en présence d'isopropanol (Figure I-17).¹⁹

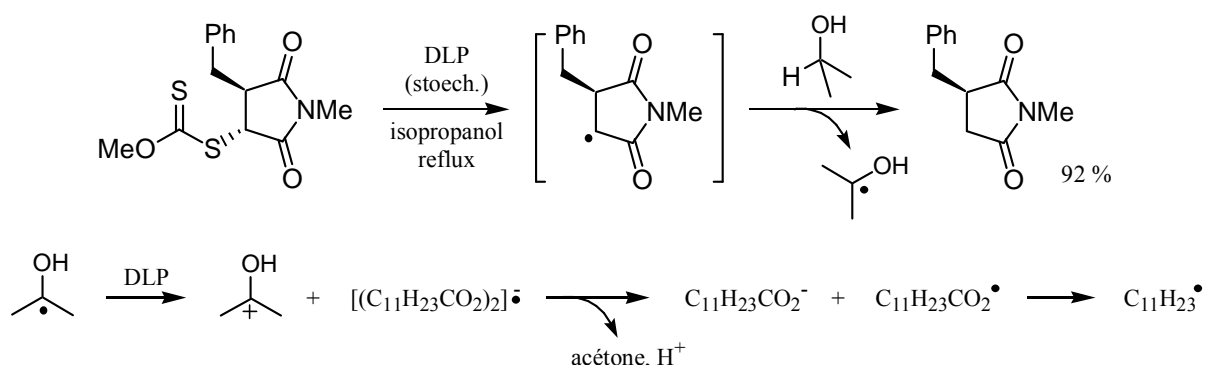


Figure I-17 réduction de la fonction xanthate sans métal lourd

Une fois encore, cette transformation résulte de la dégénérescence du processus radicalaire. En effet, le radical intermédiaire, constamment régénéré, finit par arracher l'hydrogène au pied de l'hydroxyle, bien que cette réaction soit bien plus lente que l'attaque sur le xanthate initial. Le radical tertiaire qui est alors produit est trop stabilisé pour propager la chaîne et réagit plutôt par transfert monoélectronique avec le peroxyde pour donner une molécule d'acétone. Ce dernier joue donc à la fois le rôle d'amorceur et de réactif et il est alors nécessaire de l'utiliser en quantité stoechiométrique.

L'avantage de la chimie par transfert de xanthates est qu'elle permet également, pour les raisons qui viennent d'être évoquées, de réaliser des cyclisations réputées très difficiles par voie radicalaire.

¹⁸ Boiteau L., Boivin J., Liard A., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1128.

¹⁹ Liard A., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.

En particulier, nous pouvons noter la formation efficace de cycles à quatre²⁰ ou huit²¹ chaînons par cette méthode.

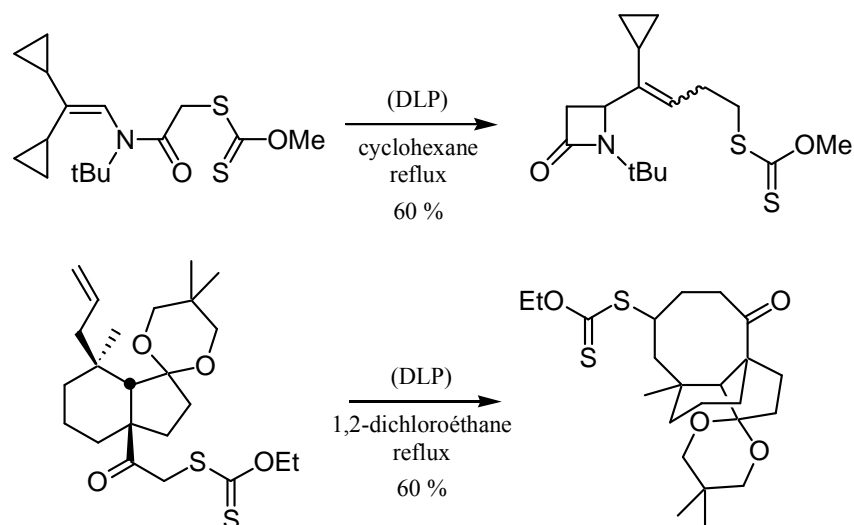


Figure I-18 cyclisations difficiles par voie radicalaire

Les xanthates sont également capable d'induire des cyclisations sur des systèmes aromatiques pour conduire par exemple à des indolines²² (cycles à cinq chaînons), des tétralones²³ (cycles à six chaînons), ou encore des benzazépinones²⁴ (cycles à sept chaînons).

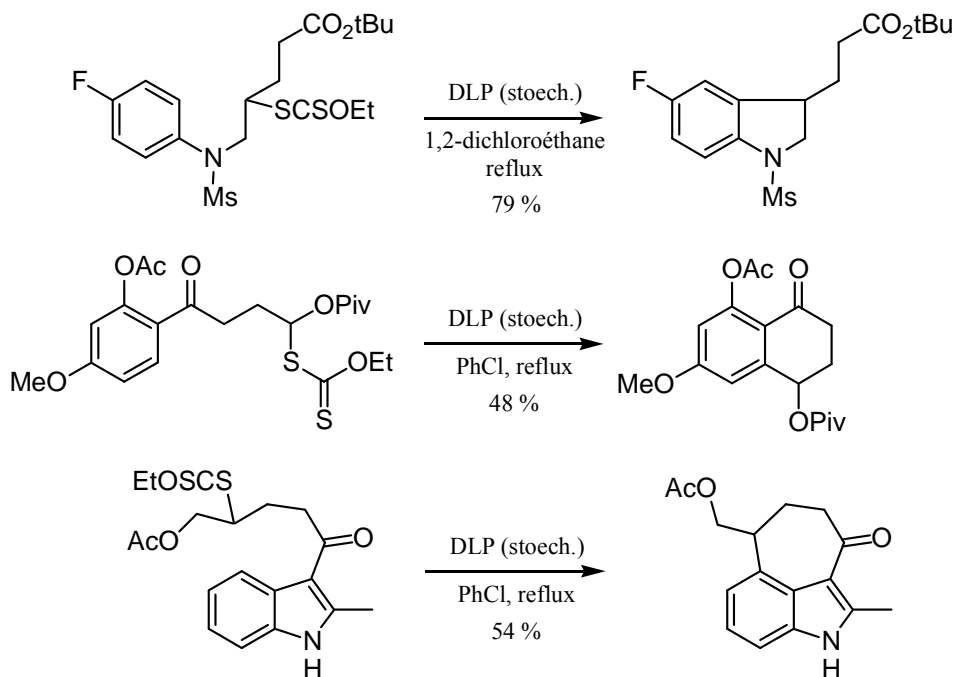


Figure I-19 cyclisations aromatiques

²⁰ Cassayre, J., Quiclet-Sire B., Saunier J.-B., Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1029.

²¹ Bacqué E., Pautrat F., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 325.

²² Ly T. M., Quiclet-Sire B., Sortais B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.

²³ (a) Liard A., Quiclet-Sire B., Saicic R. N., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759. (b) Cordero-Vargas A., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3717.

²⁴ Kaoudi T., Quiclet-Sire B., Seguin S., Zard S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 721.

Dans ce cas le radical initial cyclise sur le noyau aromatique pour donner un nouveau radical qui est alors oxydé par le peroxyde pour conduire au composé bicyclique attendu.

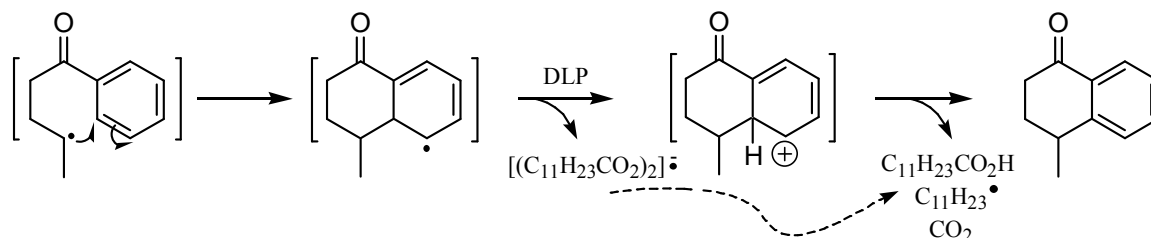


Figure I-20 mécanisme supposé de la cyclisation radicalaire aromatique

La réaction n'étant pas en chaîne, une quantité stoechiométrique d'amorceur est par conséquent nécessaire pour la mener à son terme.

II.4. Conclusion

Les exemples précédents ont permis d'exposer la richesse et la diversité de la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe, aussi bien pour former des liaisons carbone-carbone intramoléculaires qu'intermoléculaires. C'est dans ce cadre que se situent les travaux que nous allons présenter au cours de ce manuscrit.

Ainsi, dans le prochain chapitre, nous verrons qu'il est possible d'utiliser cette chimie pour fonctionnaliser des cycles à quatre chaînons, en particulier des cyclobutanones.

Au chapitre suivant nous développerons la synthèse de xanthates par l'addition conjuguée dont il a déjà été question au cours de cette introduction. Nous utiliserons cette méthode pour la formation de centres quaternaires et de composés bicycliques.

Enfin nous aborderons au cours du dernier chapitre la formation de dihydroquinoléinones par cyclisation radicalaire aromatique. Celle-ci offre en particulier un accès efficace et convergent aux dérivés substitués en position 4.

Chapitre II

Fonctionnalisation de cycles à quatre chaîons par voie radicalaire

Les cyclobutanones sont des intermédiaires de synthèse particulièrement puissants. Leur fonctionnalisation par les procédés ioniques ou organométalliques usuels n'est cependant pas toujours aisée. Nous abordons au cours de ce chapitre une méthode alternative basée sur l'addition radicalaire intermoléculaire par transfert de xanthate.

I. Les cyclobutanones : synthèses et réactivité

I.1. Principales voies de synthèse

La première synthèse de la cyclobutanone, obtenue par décarboxylation oxydante de l'acide cyclobutanecarboxylique, a été décrite par Kishner au début du siècle dernier. Dès lors, de nombreuses méthodes de synthèse de ces dérivés ont été développées, pour la plupart basées sur une cycloaddition entre un cétène et un alcène.



Figure II-21 méthode classique

Nous allons présenter dans un premier temps les principales méthodes décrites, puis nous évoquerons quelques-unes des nombreuses applications en synthèse organique de ce puissant intermédiaire synthétique.²⁵

I.1.1. Synthèse *via* un cétène

Dans ce type de réaction, les cétènes, espèces hautement réactives, sont générés *in situ* par déshydrohalogénéation d'un chlorure d'acide avec une base, généralement la triéthylamine, ou la déshalogénéation d'un chlorure d' α -halogénoacide par un métal en présence d'un excès d'oléfine.

La réaction de cycloaddition a lieu de manière régio- et stéréosélective. Les cétènes étant des réactifs électrophiles, ils réagissent par leur orbitale Basse Vacante (LUMO), qui est principalement développée sur le carbone sp. Du côté de l'oléfine, de préférence enrichie, l'interaction majoritaire se développera sur le centre sur lequel est principalement développée son orbitale Haute Occupée (HOMO). Dans le cas présenté à la Figure II-22, la HOMO de l'alcène est principalement développée sur le carbone α , l'interaction principale permet alors d'expliquer la formation du produit observé.

²⁵ Plusieurs revues ont été consacrées aux diverses synthèses et applications des cyclobutanones. On pourra par exemple se reporter à : Namyslo, J. C., Kaufman, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485. Lee-Ruff, E., Maldenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449. Lee-Ruff, E. in *Advances in Strain in Organic Chemistry*; Halton, B., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, 1991; Vol. 1, 167. Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 793. Bellus, D., Ernst, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797.

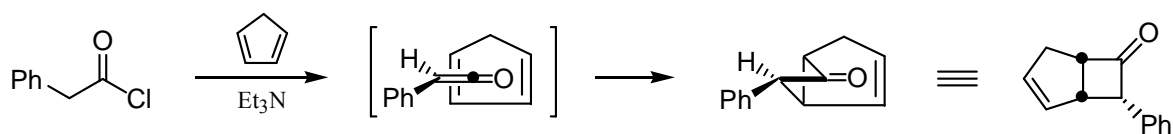


Figure II-22 régio- et stéréosélectivité de la cycloaddition

La stéréosélectivité provient de l'approche des deux réactifs. Les symétries locales de la HOMO de l'oléfine et de la LUMO du cétène font que la seule interaction pouvant se développer correspond à une approche *supra-antara*. Afin de minimiser la gêne stérique, la configuration favorisée repousse le groupe phényle vers l'extérieur, conduisant à la formation du composé *endo* thermodynamiquement moins stable.

La grande limitation de cette approche vient de la tendance qu'ont les cétènes à dimériser, obligeant l'utilisation d'un grand excès d'oléfine. Ce problème n'est pas aussi important dans le cas des additions intramoléculaires qui se font souvent plus facilement. L'équipe de Rosini a ainsi mis au point une méthode efficace de préparation des bicyclo[3.2.0]hept-3-èn-6-ones substituées.²⁶

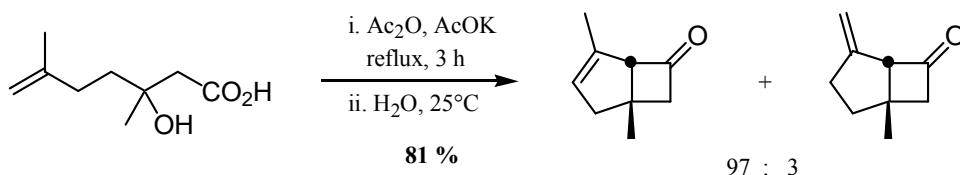


Figure II-23 cycloaddition intramoléculaire

Une autre manière d'éviter la dimérisation des cétènes est d'utiliser des sels de céténiminium comme équivalent synthétique.²⁷ Ces derniers sont formés par déshydratation de l'amide correspondant et donnent après hydrolyse la cyclobutanone désirée avec de bons rendements, même avec des oléfines électrophiles. Ghosez a utilisé les sels de triflate dérivés d'amides tertiaires pour préparer diverses cyclobutanones avec de très bons rendements.²⁸

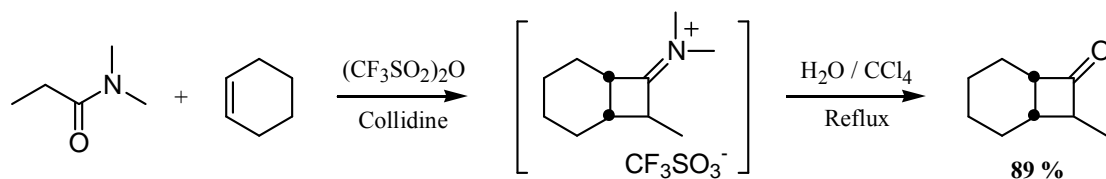


Figure II-24 utilisation des triflates de céténiminium

Cette méthode est efficace avec des doubles et des triples liaisons portées par des chaînes alkyles, alkényles ou aryles ou bien appauvries en électrons. En revanche, elle donne de mauvais résultats avec les éthers d'énols et les énamines.

²⁶ Rosini, G., Confalonieri, G., Marotta, E., Rama, F., Righi, P. *Org. Synth.* **1997**, 74, 158 et références citées.

²⁷ (a) Falmagne, J.-B., Escudero, J., Taleb-Sahraoui, S., Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 879.

(b) Heine, H. G., Hartmann, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 782.

²⁸ Falmagne, J.-B., Escudero, J., Taleb-Sahraoui, S., Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 926.

De la même façon, l'utilisation de cétones plus électrophiles, comme le dichlorocétène, a été développée pour pallier la faible réactivité des cétones "classiques".²⁹ Il est alors nécessaire de réduire dans un second temps les atomes de chlore en α du carbonyle pour obtenir la cyclobutanone souhaitée.

Nous avons par exemple suivi cette séquence au cours de nos travaux pour la préparation de la cyclobutanone **II-11**, le dichlorocétène étant généré à partir de chlorure de dichloroacétyle et de triéthylamine.

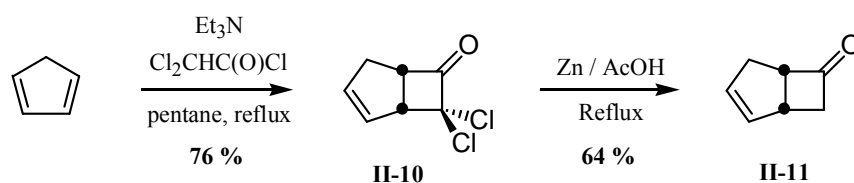


Figure II-25 mise en oeuvre du dichlorocétène

Le mécanisme n'est vraisemblablement pas synchrone dans le cas de l'addition du dichlorocétène sur les oléfines mais semble passer par un intermédiaire de type zwitterionique (Figure II-26), expliquant la réactivité opposée à celle des céténiminiums. Le dichlorocétène est ainsi totalement inerte vis-à-vis des composés carbonylés α,β -insaturés mais réagit bien avec les doubles liaisons enrichies en électrons.

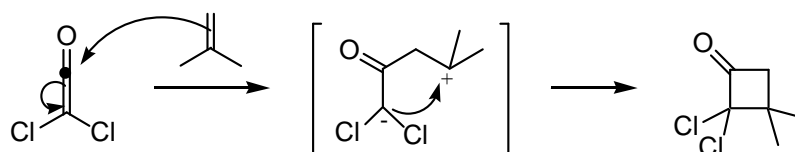


Figure II-26 mécanisme d'addition du dichlorocétène

I.1.2. Synthèse par agrandissement de cycle

L'expansion de cycle des dérivés de cyclopropanes constitue une autre grande voie d'accès, en particulier pour l'obtention de cyclobutanones substituées en α .³⁰

Par exemple, un cyclopropylcarbinol, substitué par un atome d'oxygène ou de soufre peut subir dans un premier temps un réarrangement de type pinacolique pour conduire au cyclobutyle correspondant, dont l'hydrolyse éventuelle permet de libérer la fonction cétone.

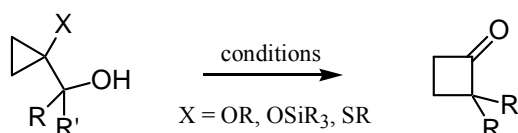


Figure II-27 formation de cyclobutanones à partir de cyclopropanes

²⁹ Ghosez, L., Montaigne, R., Roussel, A. Vanlierde, H., Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, 27, 615.

³⁰ Fitjer, L., *Cyclobutanes. Synthesis: By Ring Enlargement*. In *Houben-Weyl (Methods of Organic Chemistry)*; de Meijere, A., Ed.; Thieme: Stuttgart, 1997; Vol. E; 251-316.

Cette transformation peut avoir lieu en présence d'une simple quantité catalytique d'acide mais fonctionne également en milieu basique³¹ (Figure II-28).

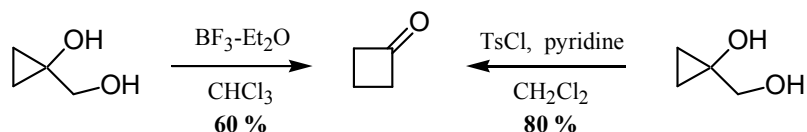


Figure II-28 réarrangement en milieux acide et basique

Le dérivé de cyclopropane peut être par exemple obtenu lors de la réaction entre un anion cyclopropyle lithié et un composé carbonylé³² ou de la méthanolyse d'une cyclobutane-1,2-dione³³ (Figure II-29).



Figure II-29 exemples d'accès aux cyclopropylcarbinols

Ce type de réarrangement a été exploité par Cha pour développer une synthèse énantiosélective de cyclobutanones α -substituées.³⁴ Dans ce cas, les cyclopropylcarbinols sont préparés par une cyclopropanation de Kulinkovich³⁵ utilisant des α -hydroxyesters chiraux facilement accessibles.

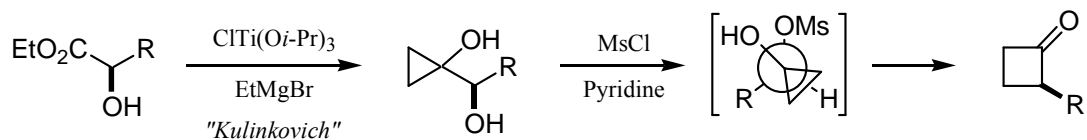


Figure II-30 synthèse énantiosélective

Le réarrangement se fait avec un très bon transfert de chiralité (> 90 %) lors de l'inversion de configuration du centre stéréogène par migration antipériplanaire de l'une des liaisons C-C du cyclopropane. La préférence pour l'une des deux liaisons diastéréotopiques peut être rationalisée par l'examen de l'état de transition issu du conformère le plus stable.

Ce paragraphe n'a montré qu'un bref aperçu des méthodes de synthèse classiques des cyclobutanones. D'autres voies d'accès efficaces, en particulier par voie photochimique, ont également été développées, nous avons choisi de ne pas en parler ici. On pourra se référer aux revues précédemment citées.²⁵

³¹ Salaün, J., Garnier, B., Conia, J. M. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1413. Salaün, J., Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2849.

³² Trost, B. M., Keeley, D. E., Arndt, H. C., Rigby, J. H., Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3080.

³³ (a) Salaün, J., Fadel, A., Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1429. (b) Fadel, A., Salaün, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 6257.

³⁴ Cho, S. Y., Cha, J. K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1337.

³⁵ Kulinkovich, O. G., Sviridov, S. V., Vasilevskii, D. A. *Synthesis* **1991**, 234.

I.2. Un puissant intermédiaire de synthèse

Les propriétés tout à fait uniques des cyclobutanes, principalement dues à leur tension de cycle importante, ont fait de leurs dérivés des intermédiaires particulièrement puissants en synthèse organique. Parmi ceux-ci, les cyclobutanones occupent une place privilégiée en raison à la fois de leur grande accessibilité et de leur possibilité de fonctionnalisation ultérieure. Afin d'explorer l'éventail synthétique de cette famille de composés, nous allons présenter quelques-unes de ces nombreuses réactions.

Les réarrangements de type Baeyer-Villiger ou Beckmann et la réaction avec le diazométhane, bien que non spécifiques des cyclobutanones, sont particulièrement performants dans le cas de ces petits cycles. Les butyrolactones, pyrrolidones et cyclopentanones correspondantes sont alors obtenues avec d'excellents rendements et un bon contrôle de la régiochimie et de la stéréochimie, cette dernière étant acquise lors de l'étape de formation stéréospécifique de la cyclobutanone.

Greene et ses collaborateurs ont par exemple exploité ces propriétés pour la synthèse de prostaglandines modifiées.³⁶

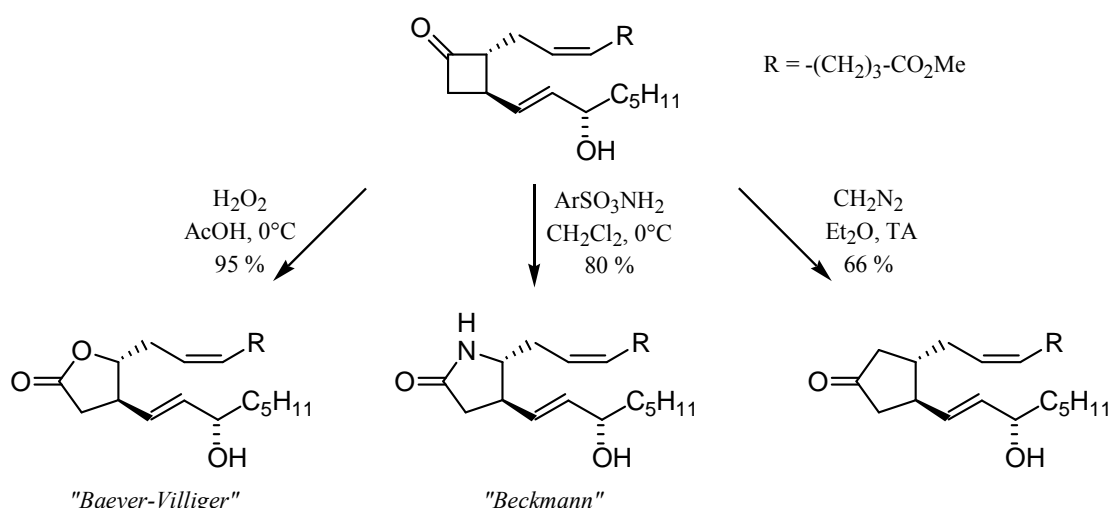


Figure II-31 formation de cycles à cinq chaînons

Cette même équipe a décrit récemment une synthèse d'une pyrrolizidine naturelle basée sur la cycloaddition diastéréosélective du dichlorocétène sur un éther d'énol chiral, suivie d'un réarrangement de Beckmann³⁷ (Figure II-32).

³⁶ Deprès, J.-P., Greene, A. E., Crabbé P. *Tetrahedron* **1981**, 37, 621.

³⁷ Roche, C., Delair P., Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1741.

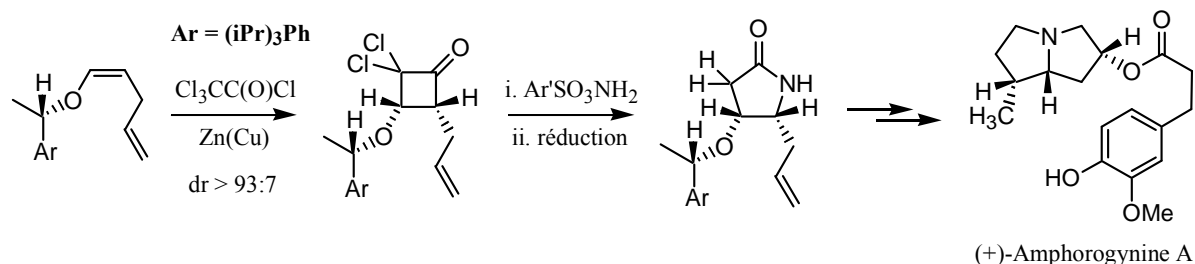


Figure II-32 synthèse de la (+)-Amphorogynine A

Les cyclobutanones possédant un groupe vinylique en α du carbonyle peuvent subir un agrandissement de cycle d'un ou deux carbones, en fonction des conditions mises en œuvre, pour conduire respectivement à des cyclopenténones et cyclohexénones.

En milieu basique réducteur, la 2-méthyl-2-vinylcyclobutanone se réarrange à basse température en cyclohexénol,³⁸ vraisemblablement selon le mécanisme suivant (Figure II-33), faisant intervenir des espèces anioniques.

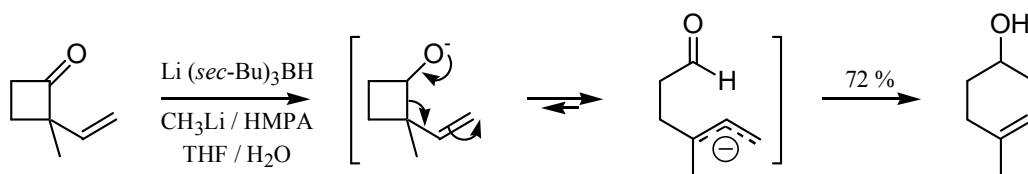


Figure II-33 réarrangement d'une vinylcyclobutanone en milieu basique

En milieu acide, la préférence pour la transposition [1,2] ou [1,3] au cours du réarrangement dépend de la capacité du substituant R à stabiliser la charge positive intermédiaire formée (Figure II-34). Quand ce dernier est un groupe alkyle ou aryle, la formation de la cyclopenténone par transposition [1,2] est favorisée.³⁹

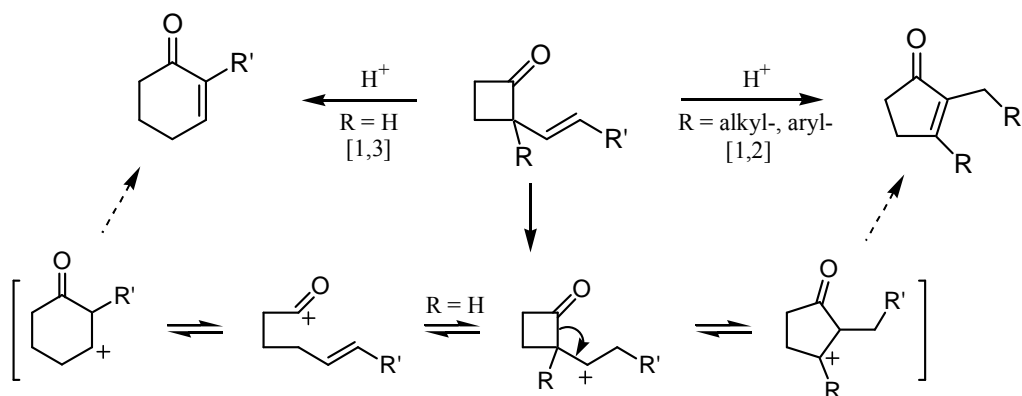


Figure II-34 préférence pour la taille de cycle formé en milieu acide

³⁸ Danheiser, R. L., Martinez-Davila, C., Sard, H., *Tetrahedron* **1981**, 37, 3943.

³⁹ (a) Matz, J. R., Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2459. (b) Barnier, J. P., Karkour, B., Salaün, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1270.

De manière apparentée, le réarrangement d'oxy-Cope anionique ou thermique des 1,2-divinyl-cyclobutanols se produit à des températures peu élevées pour donner avec de bons rendements les cycloocténones correspondantes.

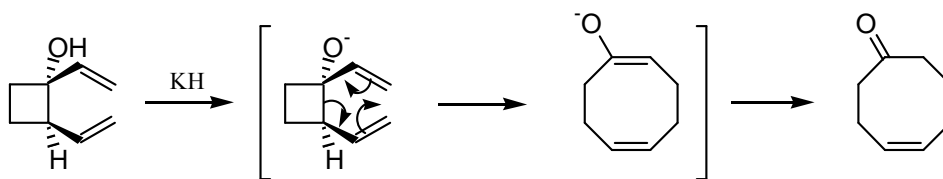


Figure II-35 formation de cycloocténones par réarrangement d'oxy-Cope anionique

Gadwood a utilisé ce type de réaction au cours de sa synthèse du poitediol, impliquant une triple liaison dans le réarrangement sigmatropique⁴⁰ (Figure II-36).

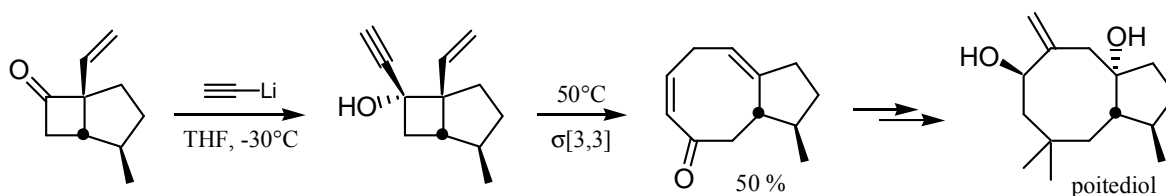


Figure II-36 travaux de Gadwood

Paquette a également utilisé cette approche dans le cadre de ses travaux sur la synthèse des céroplastines et ophiobolines.⁴¹ Le réarrangement se produit cette fois *in situ* à basse température, le cyclooctène étant obtenu après méthylation avec un excellent rendement.

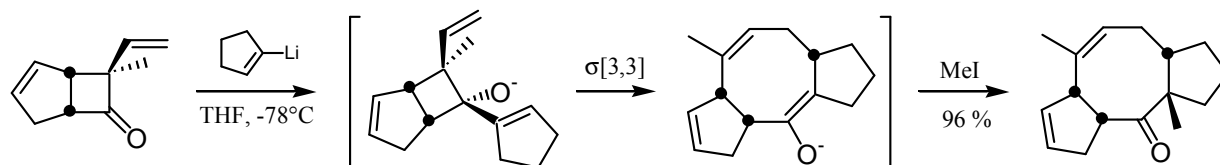


Figure II-37 travaux de Paquette

Miller a montré qu'il était possible de former des β -iodocétones avec de très bons rendements par réaction entre une cyclobutanone et l'iodure de triméthylsilane.⁴² Dowd a par la suite utilisé cette réaction lors de son étude de la cyclisation radicalaire des dichlorocyclobutanones⁴³ (Figure II-38).

⁴⁰ Gadwood, R. C., Lett, R. M., Wissinger, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6343.

⁴¹ (a) Paquette, L. A., Andrews, D. R., Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1147. (b) Paquette, L. A., Colapret, J. A., Andrews, D. R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 201.

⁴² Miller, R. D., Mc Kean, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2639.

⁴³ Dowd, P., Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10084.

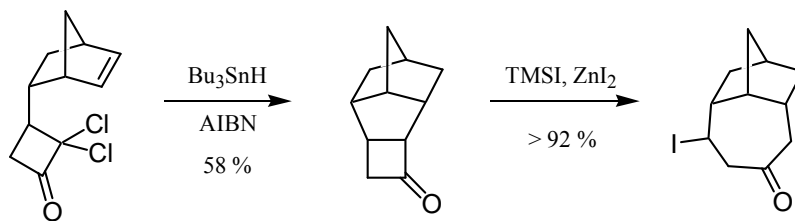


Figure II-38 travaux de Dowd

Les cyclobutanones peuvent également subir une ouverture de cycle par coupure d'une liaison en α à la suite d'une attaque nucléophile sur le carbonyle. L'intermédiaire tétraédrique peut alors se fragmenter de deux manières (Figure II-39).

En fonction de la liaison migrant au cours de l'ouverture, un composé possédant une chaîne acyclique ou un dérivé de cyclopropane peuvent être obtenus. Ce choix est déterminé par la possibilité de stabilisation par les groupes R et X de la charge négative apparue.

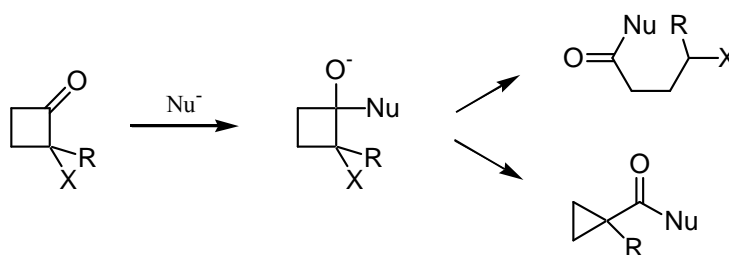


Figure II-39 addition nucléophile sur le carbonyle

Cette réactivité a été notamment mise à profit pour la préparation d'acides carboxyliques et d'esters par attaque nucléophile d'un ion hydroxyde ou alkoxide. L'importance de la stabilisation par le groupement R adjacent est illustrée par les ouvertures efficaces observées dans le cas des dichlorocyclobutanones²⁹ ou avec les groupes carboalkoxy ou thiocétals.⁴⁴

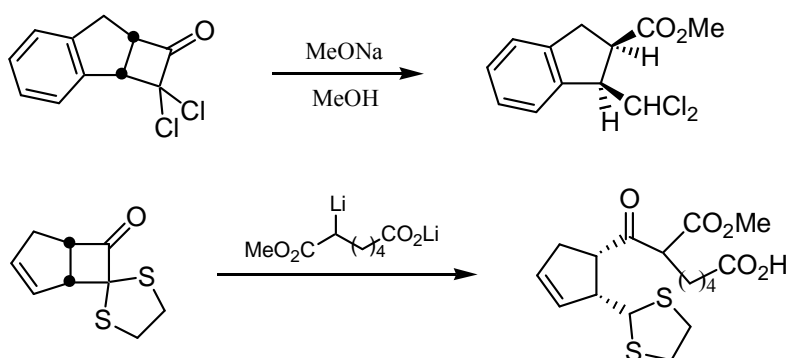


Figure II-40 ouvertures de cyclobutanones: anions stabilisés

⁴⁴ Ghosez, L., Van Meerssche M. et al. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2577.

En revanche les cyclobutanones monochlorées ou monotosylées réagissent plutôt par réarrangement semi-benzylique pour donner des dérivés de cyclopropane, en général avec une bonne stéréosélectivité. L'exemple suivant, décrit par Brady, en est une bonne illustration.⁴⁵



Figure II-41 réduction de cycle : stéréosélectivité

Les exemples que nous venons de décrire ne sont que quelques illustrations du formidable potentiel synthétique des cyclobutanones. La fonctionnalisation de ces dernières est donc particulièrement intéressante pour élargir le champ d'application de toutes ces réactions à des dérivés plus élaborés que les simples cycloadduits. C'est sur ce principe que se fonde la méthode que nous avons développée et dont nous allons à présent exposer les résultats.

II. Fonctionnalisation de cyclobutanones par voie radicalaire

II.1. Méthodes pour l'alkylation en α

Comme nous avons pu le voir au cours du paragraphe précédent, la synthèse par agrandissement de cyclopropanes constitue une méthode de choix pour la préparation d' α -alkylcyclobutanones.

En revanche, la fonctionnalisation directe de cyclobutanones en position 2 par les méthodes ioniques ou organométalliques classiques est gênée par leur trop grande réactivité, conduisant à la fois à des produits de polyalkylation et d'auto-condensation. Ce type de réaction est ainsi relativement peu documenté.

Les quelques exemples rapportés ne concernent que des agents alkylants particulièrement réactifs, comme l'iodure de méthyle⁴⁶ ou de propargyle,⁴⁷ bien que dans ce dernier cas il ait été nécessaire d'employer des conditions particulières, le diisopropylamide de lithium ne donnant pas le produit désiré.

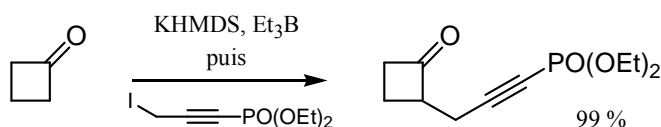


Figure II-42 exemple d'alkylation directe

⁴⁵ Brady, W. T., Ting, P. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 456.

⁴⁶ Conia, J. M., Goré, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 1968.

⁴⁷ Poss, A. J., Beleter, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4810.

Les autres cas décrits mentionnent la formation d'une imine⁴⁸ ou d'une hydrazone⁴⁹ préalablement à la réaction d'alkylation proprement dite (Figure II-43). Il est alors nécessaire d'effectuer une hydrolyse en fin de réaction pour régénérer le carbonyle.

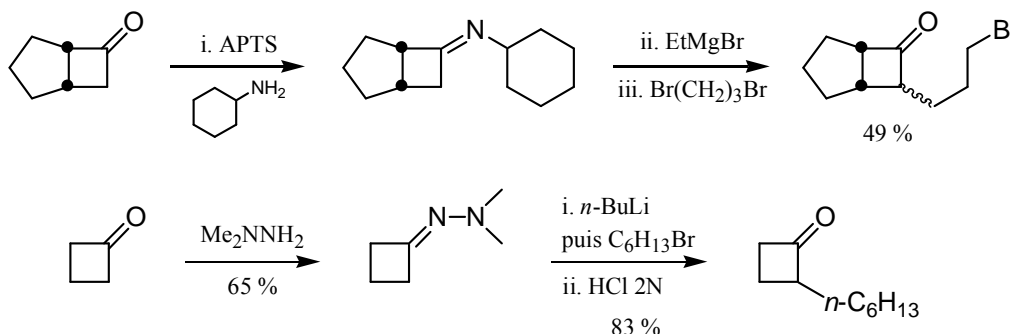


Figure II-43 passage par un intermédiaire de type imine

Les conditions fortement basiques et acides mises en œuvre dans ces réactions ne sont pas forcément compatibles avec des substrats plus élaborés. La mise au point d'un procédé d'alkylation dans des conditions douces, basé sur une addition radicalaire par transfert de xanthate, pourrait pallier ce problème tout en permettant d'introduire des fonctionnalités diverses.

II.2. Préparation des précurseurs

Nous avons décidé de préparer les xanthates précurseurs par substitution nucléophile des α -halogénocyclobutanones correspondantes par l'*O*-éthylxanthogénate de potassium. Ces dernières sont obtenues à partir des dichlorocyclobutanones résultant de l'addition du dichlorocétène sur les oléfines choisies.

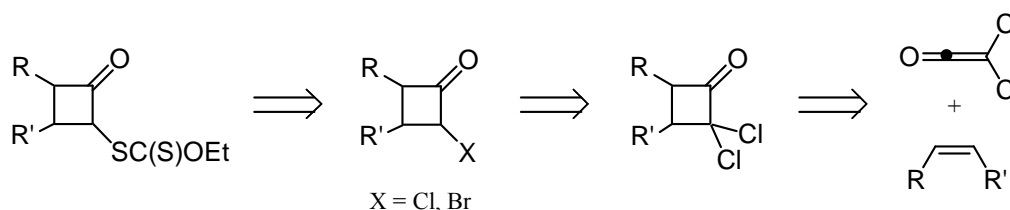


Figure II-44 schéma général

Parmi les diverses possibilités s'offrant à nous, nous avons choisi de générer le dichlorocétène par réduction du chlorure de trichloroacétyle à l'aide de zinc, ce dernier étant activé par sonication⁵⁰ (Figure II-45).

⁴⁸ Dowd, P., Zhang, W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7163. Medarde, M., López, J. L., Morillo, M. A., Tomé, F., Adeva, M., San Feliciano, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8097.

⁴⁹ Mino, T., Masuda, S., Nishio, M., Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2633.

⁵⁰ Mehta, G., Rao, H. S. P. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 991.

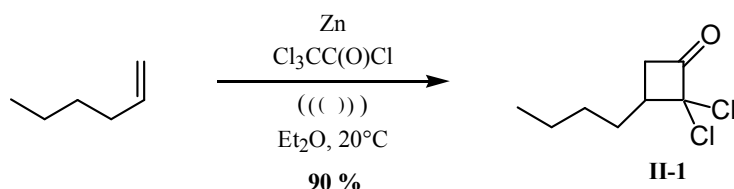


Figure II-45 préparation d'une dichlorocyclobutanone

Ce procédé a l'avantage de ne pas nécessiter un excès d'oléfine et évite en outre les problèmes inhérents à la présence du chlorhydrate de triéthylamine dans le milieu réactionnel.⁵¹ La dichlorocétone **II-1** est ainsi obtenue avec un très bon rendement.

II.2.1. Synthèse des cyclobutanones mono-halogénées

II.2.1.1. Dérivé chloré

Le passage par les dichlorocyclobutanones était particulièrement intéressant car il offrait un accès direct aux cétones monochlorées correspondantes, par réduction partielle.

La substitution nucléophile de cétones α -chlorées pour la préparation des xanthates correspondants a néanmoins déjà posé problème au laboratoire. Le cas des cyclobutanones est de plus particulièrement défavorable en raison du cycle tendu qui empêche un bon alignement des orbitales au cours du processus.

Quelques essais ont néanmoins été effectués sur le composé dichloré **II-01**. Ce dernier a dans un premier temps été traité avec un équivalent de zinc en poudre, dans un mélange d'acide acétique et d'eau maintenu à 0°C⁵² et la cyclobutanone monochlorée **II-02** a pu être isolée avec un rendement de 73 % sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (Figure II-46). Un essai de substitution du chlore a alors été réalisé, en traitant **II-02** avec un léger excès de sel de xanthate dans l'acétone pour donner le xanthate **II-03**.

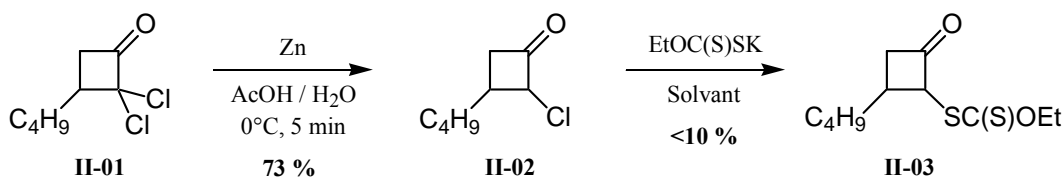


Figure II-46 tentative de substitution du chlore

La réaction n'a pas évolué après 48 heures sous agitation à température ambiante. Le remplacement de l'acétone par des solvants plus polaires comme l'acétonitrile ou le DMF n'a pas donné de meilleurs résultats, tout comme la mise en œuvre des conditions de Finkelstein (NaI / acétone). Il a alors été nécessaire de changer de groupement nucléofuge.

⁵¹ Outre les problèmes d'agitation dus à l'insolubilité de ce sel dans les hydrocarbures, il semble que sa présence catalyse la réaction de polymérisation du dichlorocétène formé.

⁵² Brady, W. T., Norton, S. J., Ko, J. *Synthesis* **1983**, 1002.

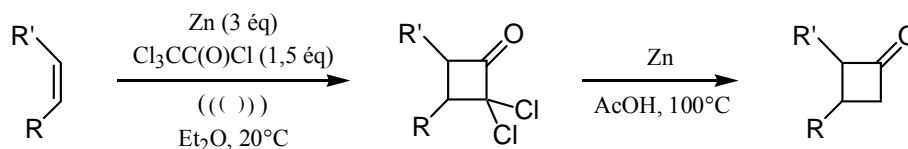
II.2.1.2. Dérivés bromés

Afin d'activer la position α de nos cétones, l'utilisation d'halogénures plus réactifs, comme les composés iodés ou bromés nous est apparue intéressante. Toutefois les cétones α -iodées étant particulièrement instables, nous avons décidé de remplacer le chlore par un brome, la substitution nucléophile de la bromocyclobutanone, en particulier par des thiolates, ayant déjà été décrite dans la littérature.⁵³

II.2.1.2.1 Synthèse des cyclobutanones

Les cyclobutanones dichlorées ont été synthétisées selon le mode opératoire décrit précédemment puis ont été réduites par chauffage dans l'acide acétique en présence de zinc en poudre, pour donner les analogues hydrogénés avec en général de très bons rendements. Les résultats ont été rassemblés dans le tableau II-1.

⁵³ Conia, J.-M., Ripoll, J.-L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 755. Trost, B. M., Bridges, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98; 5017. Trost, B. M., Vladuchick, W. C., Bridges, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3548.



Oléfine	Cycloadduits	Rendement
		II-01 , X = Cl, 90 % II-04 , X = H, 87 %
		II-05 , X = H, 95 % ⁵⁴
		II-06 , X = Cl, 86 % II-07 , X = H, 96 %
		II-08 , X = Cl, 97 % II-09 , X = H, 65 %
		II-10 , X = Cl, 76 % ⁵⁵ II-11 , X = H, 64%

Tableau II-1 préparation des cyclobutanones

Le composé **II-11**, comportant une double liaison incompatible avec nos conditions radicalaires, a été transformé en acétonide avant sa bromation selon une séquence décrite par Willis et ses collaborateurs.⁵⁶

Dans un premier temps, la double liaison a été dihydroxylée par action catalytique du tétraoxyde d'osmium, en présence de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine, pour conduire au diol **II-12** avec un rendement de 88 % et une très bonne stéréosélectivité en faveur du diol *exo* (Figure **II-47**). Après protection du mélange sous forme d'acétonide par action du 2,2-diméthoxypropane en présence d'acide camphresulfonique, il est alors possible de séparer par chromatographie les deux diastéréoisomères de la cyclobutanone **II-13**.

⁵⁴ La dichlorocyclobutanone correspondante ayant déjà été préparée au laboratoire, nous n'avons effectué que l'étape de réduction.

⁵⁵ Dans ce cas, la dichlorocyclobutanone a été obtenue par une autre méthode, le dichlorocétène étant généré par action de la triéthylamine sur le chlorure de dichloroacétyle (cf. paragraphe I.1.1.)

⁵⁶ Broom, N., O'Hanlon, P. J., Simpson, T. J., Stephen, R., Willis, C. L. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1995**, 3067.

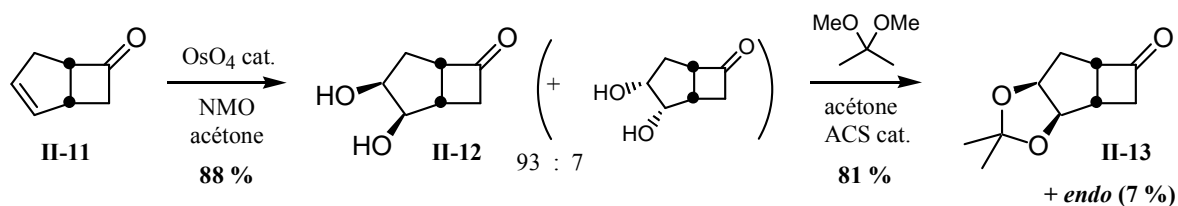


Figure II-47 transformations de II-11

II.2.1.2.2 Accès aux cyclobutanones α -bromées

La bromation a d'abord été réalisée dans des conditions classiques, par ajout goutte à goutte du brome à une solution de cyclobutanone dans le chloroforme, en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique. Les cétones bromées **II-14** et **II-15** ont pu être préparées de cette manière avec de bons rendements.

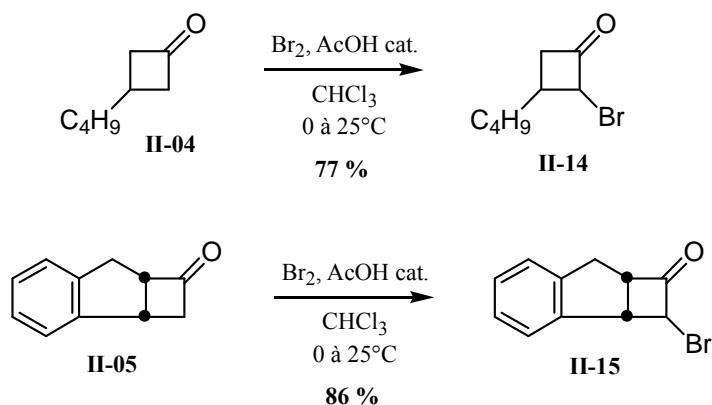


Figure II-48 bromation "classique"

En revanche nous avons rencontré un problème de régiosélectivité lors de la bromation de **II-09** par cette méthode. Dans ce cas en effet un mélange des deux α -bromocétones régioisomères possibles est obtenu en fin de réaction (Figure II-49).

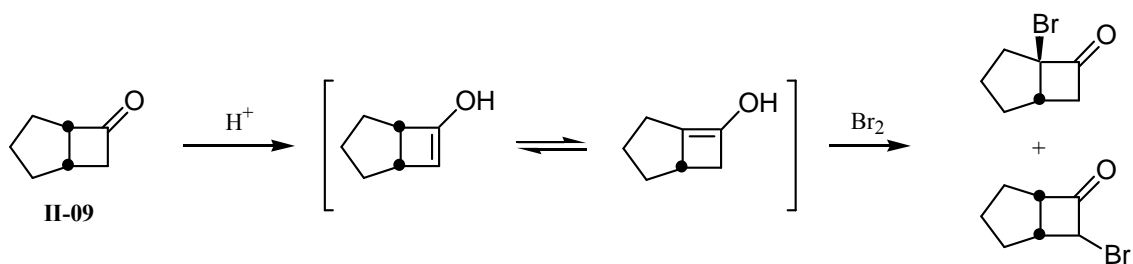


Figure II-49 Manque de sélectivité

Afin d'éviter cette isomérisation, il est possible d'orienter la réaction en formant un éther d'énol silylé dans la position que nous souhaitons bromer. Traité par le *N*-bromosuccinimide, l'éther d'énol fournit alors l' α -bromocyclobutanone désirée.⁵⁷

⁵⁷ Blanco, L., Amice, P., Conia, J. M. *Synthesis* **1976**, 194. Reuss, H., Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1785.

Les tentatives de déprotonation au diisopropylamidure de lithium⁵⁸ ont conduit à la dégradation de nos cyclobutanones après quelques minutes à -78°C.

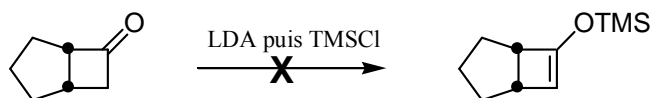


Figure II-50 échec de la méthode au LDA

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation de triflates silylés pour former nos éthers d'énol.⁵⁹ Le traitement de la cyclobutanone **II-08** par le triflate de triméthylsilyle à -78°C a donné uniquement le produit désiré, comportant une liaison double trisubstituée. En revanche, en relançant la réaction à 0°C, un mélange de régioisomères a été obtenu, ce qui laisse penser que l'éther d'énol présentant une liaison double tétrasubstituée est le produit thermodynamique.⁶⁰

Le dérivé *O*-triméthylsilylé s'hydrolysant en partie au cours du traitement, celui-ci a été remplacé par son analogue *tert*-butyldiméthylsilylé qui s'est montré suffisamment robuste pour l'usage auquel nous le destinions. L'examen du spectre de RMN ¹H du brut réactionnel a confirmé la formation d'un seul produit, présentant un singulet vers 4.6 ppm correspondant à l'éther d'énol souhaité (Figure II-51). Celui-ci a été ensuite directement traité par le *N*-bromosuccinimide à 0°C pour conduire à la bromocétone **II-16**, très majoritairement *exo*, avec un bon rendement sur les deux étapes.

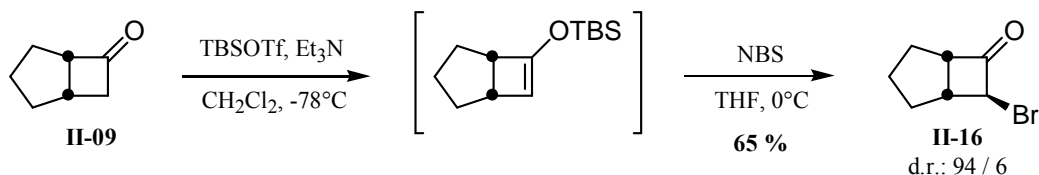


Figure II-51 formation de II-16

Les cyclobutanones **II-13** et **II-07** ont été bromées de la même manière, fournissant les produits désirés avec de bons rendements (Figure II-52). Le cas de **II-07** ne posait pas de problème de régiosélectivité, cependant le traitement par le brome dans le chloroforme a donné des rendements moyens en produit bromé (49 à 61 %), vraisemblablement à cause des substitutions électrophiles possibles sur le cycle aromatique.

⁵⁸ Riches, A. G., Wernersbach, L. A., Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4691.

⁵⁹ Simchen, G. *et al. Synthesis* **1982**, 1.

⁶⁰ Wu, H. Y., Walker, K. A. M., Nelson, J. T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5074.

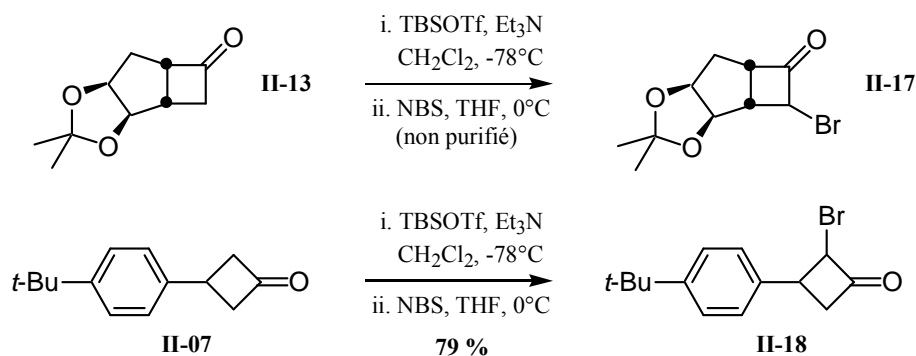


Figure II-52 bromation des cyclobutanones

Les cyclobutanones bromées en notre possession, nous pouvions dès lors synthétiser les précurseurs radicalaires par substitution nucléophile à l'aide d'un sel de xanthate.

II.2.2. Xanthates précurseurs

Le premier essai a été réalisé sur la cyclobutanone bromée **II-14**. Traitée par l'*O*-éthylxanthogénate de potassium dans l'acétone à température ambiante, cette dernière a donné le xanthate attendu **II-03** avec un bon rendement (Figure II-53). La bromocétone **II-15** a fourni dans les mêmes conditions le xanthate **II-19** avec un rendement de 62 %, la réaction étant dans ce cas moins propre.⁶¹

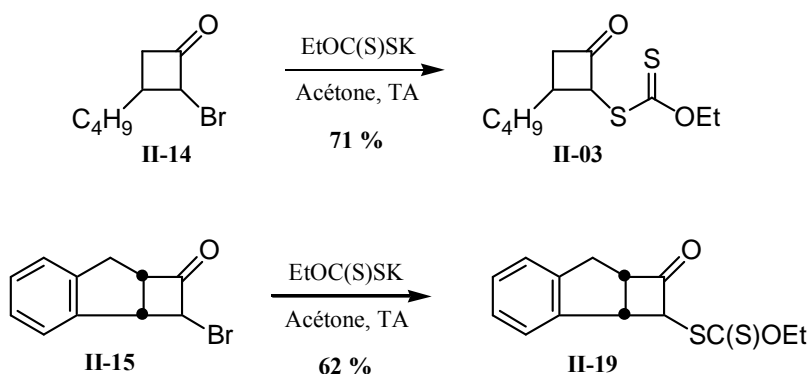


Figure II-53 premiers essais de substitution nucléophile

La nature particulière des cyclobutanones nous a été rappelée lors de la tentative de substitution du composé **II-18** (Figure II-54). La réaction avec le nucléophile étant dans ce cas particulièrement lente, nous avons chauffé au reflux de l'acétone en présence d'un excès de sel de xanthate et, après quelques heures, le substrat de départ avait totalement disparu. Néanmoins, l'examen de la RMN ¹H du brut réactionnel semblait indiquer que le produit majoritaire n'était pas la cyclobutanone attendue **II-20'**. En particulier les couplages à longue distance caractéristiques des protons des systèmes cyclobutanes n'étaient plus présents, suggérant un produit réarrangé.

⁶¹ Aucun dérivé de cyclopropane résultant d'un réarrangement de type semi-benzylique n'a toutefois été détecté dans le brut réactionnel.

Après purification, ce produit de couleur jaune vif a été identifié à la thiolactone **II-20**, résultant d'un réarrangement de la cyclobutanone attendue.

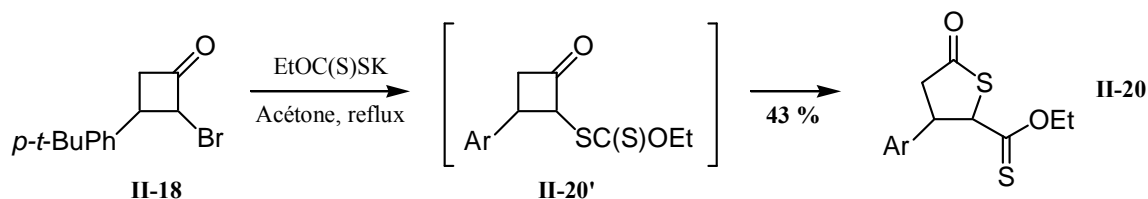


Figure II-54 réarrangement de II-20''

Un mécanisme plausible met en jeu une attaque réversible du carbonyle par le sel de xanthate suivie d'une ouverture de cycle donnant naissance à un anion stabilisé.

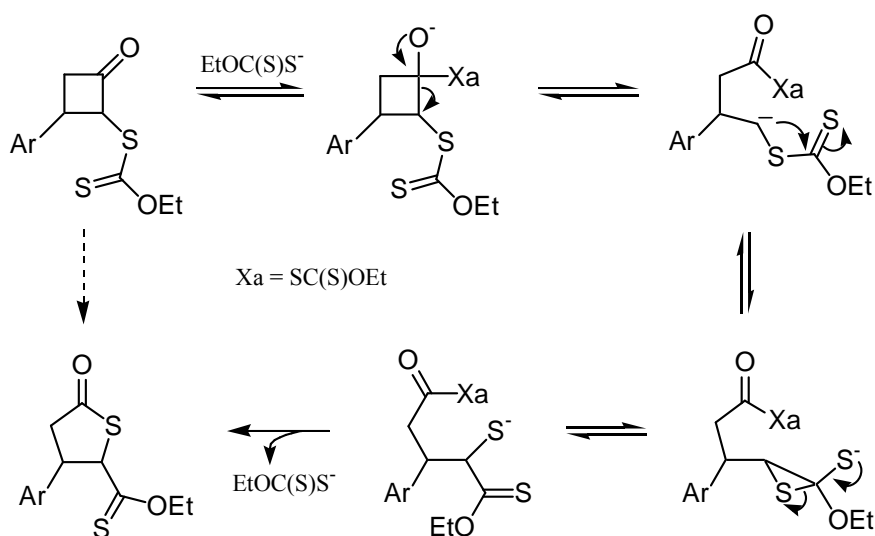


Figure II-55 mécanisme probable

Ce résultat était ennuyeux car, ne pouvant accélérer la substitution nucléophile du brome par chauffage, les temps de réaction devenaient importants. Or il a été observé au laboratoire qu'en général des temps de réaction trop longs en présence d'*O*-éthylxanthogénate de potassium, même à température ambiante, conduisaient à des réactions secondaires par attaque sur le thiocarbonyle.

Une solution à ces problèmes a été l'utilisation d'un autre sel, l'*O*-néopentylxanthogénate de sodium, plus encombré et donc moins sensible aux attaques nucléophiles au pied du thiocarbonyle.⁶² Cette observation a été confirmée dans notre cas par l'obtention du xanthate **II-21** avec un très bon rendement, la réaction restant propre après cinq heures sous agitation à température ambiante. Les autres précurseurs radicalaires ont également été préparés avec ce sel⁶³ avec de bons rendements (Figure II-56).

⁶² Quiclet-Sire, B, Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9190.

⁶³ Synthétisé par D. Dauge au laboratoire à partir d'alcoolate néopentylque et de disulfure de carbone.

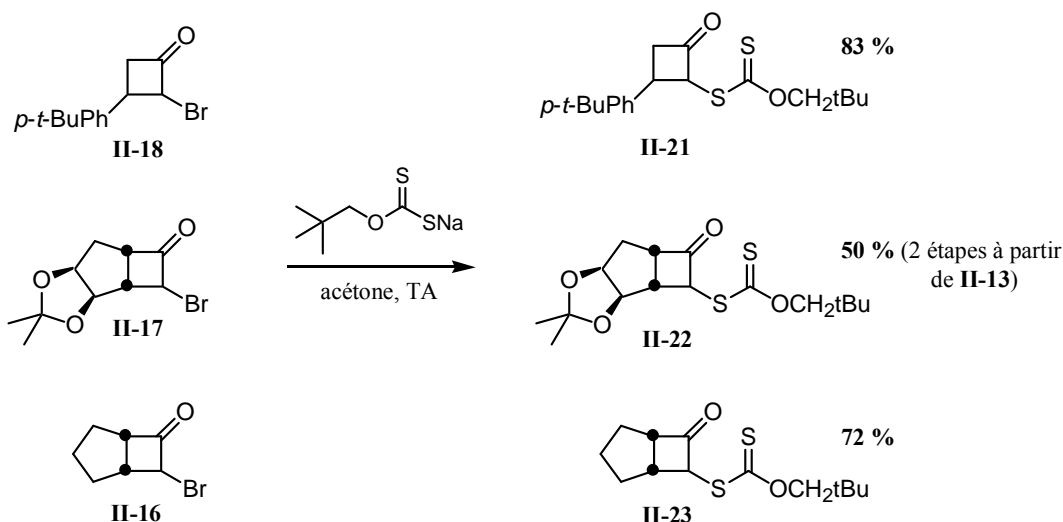


Figure II-56 obtention des autres précurseurs

Il convient de noter que l'utilisation de ce sel pour la substitution de la cyclobutanone chlorée **II-02** n'a pas conduit au xanthate correspondant.

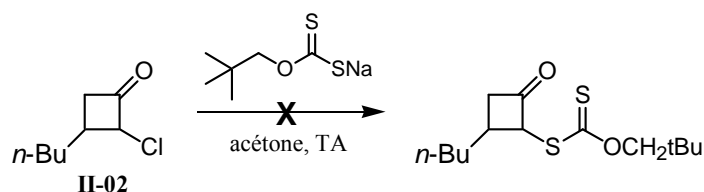


Figure II-57 abandon définitif du dérivé chloré

Avant d'étudier le comportement des xanthates dérivés de cyclobutanones dans des conditions d'addition radicalaire, nous sommes revenus quelque temps sur l'agrandissement de cycle observé précédemment.

II.2.3. Retour sur le réarrangement observé

Il nous a paru intéressant de savoir si le phénomène observé était propre à la structure de **II-20'** ou bien applicable à d'autres dérivés.

Dans un premier temps, le xanthate **II-03** a été placé au reflux de l'acétone avant d'ajouter deux équivalents d'*O*-éthylxanthogénate de potassium. Un excès de sel a été utilisé car celui-ci n'est pas très stable en solution dès lors que la température dépasse de manière significative l'ambiante.

Après une heure au reflux, le xanthate initial n'était plus visible par CCM et un produit moins polaire était apparu. Le produit réarrangé **II-24** attendu a pu alors être isolé par chromatographie avec un bon rendement (Figure II-58), confirmant ainsi que le réarrangement ne mettait pas en jeu la 2-bromocyclobutanone initiale.

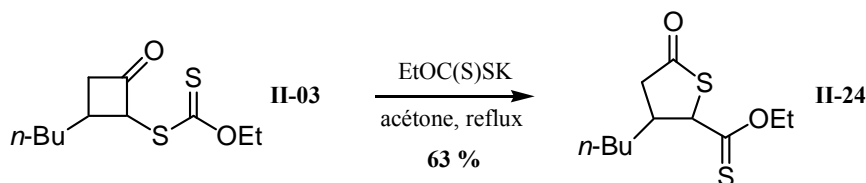


Figure II-58 réarrangement du xanthate II-03

Une fois ce résultat obtenu, nous avons souhaité dans un second temps modifier la nature de la fonction adjacente au carbonyle de la cyclobutanone (Figure II-59). Nous pourrions avoir ainsi accès à un éventail de dérivés de lactones β -carbonylés.

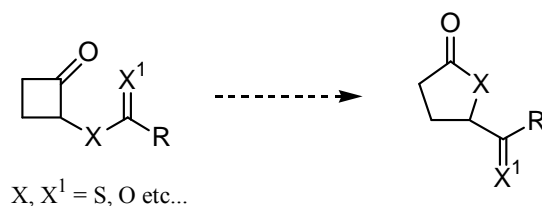


Figure II-59 extension du réarrangement

La cyclobutanone **II-25** a été préparée par attaque nucléophile du thioacétate de potassium sur le dérivé bromé **II-14**. Elle a alors été placée, sans purification, dans les conditions précédemment décrites pour le réarrangement. Là encore, nous avons pu observer la formation du produit réarrangé attendu **II-26**, qui a été isolé avec un rendement de 61 % sur les deux étapes.

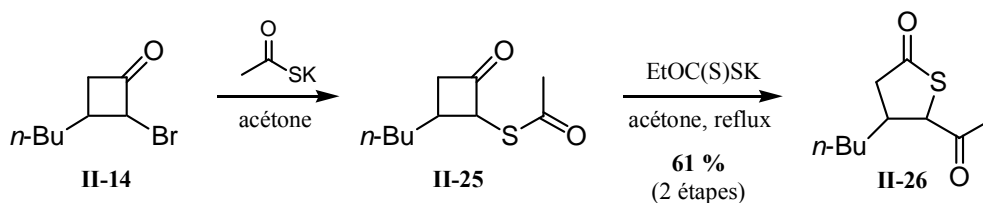


Figure II-60 un résultat encourageant

La présence de l'atome de soufre semble nécessaire pour stabiliser la charge négative initiale résultant de l'ouverture du cyclobutane⁴⁴ et permettre ainsi le réarrangement. Ceci a été confirmé lors de la tentative de réarrangement de l'acétate **II-27**, préparé par substitution nucléophile de **II-14** à l'aide d'acétate de sodium.

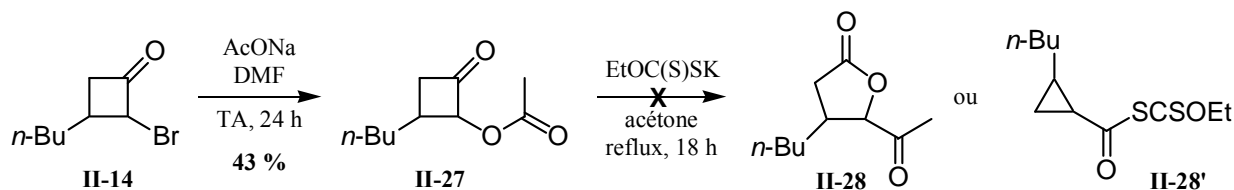


Figure II-61 importance de la présence de l'atome de soufre

Dans ce cas, l'oxygène ne stabilisant pas la charge négative créée par ouverture de cycle, celle-ci n'est pas favorisée et le substrat de départ est récupéré majoritairement après 18 h en présence d'un excès de sel de xanthate au reflux de l'acétone. Aucune trace de la lactone désirée **II-28** ou du xanthate **II-28'** résultant de l'autre mode de fragmentation possible n'a été détectée.

Le processus semble donc généralisable à d'autres cyclobutanones, les premiers résultats étant particulièrement encourageants. Par manque de temps, nous n'avons pas poursuivi nos investigations mais il serait intéressant d'une part, d'appliquer ce réarrangement à des bicycles semblables à **A** afin d'exploiter la présence de la jonction de cycle *cis* (Figure II-62) et, d'autre part, de modifier la nature de la chaîne latérale impliquée dans le réarrangement, en veillant toutefois à placer un atome stabilisant les anions en position α .

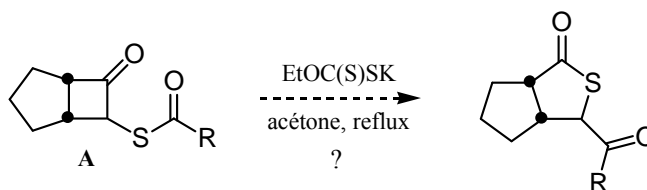


Figure II-62 synthèse de thiolactones bicycliques

II.3. Additions radicalaires par transfert de xanthate

Une fois les précurseurs radicalaires préparés, nous étions désireux d'observer leur comportement dans les conditions de l'addition radicalaire intermoléculaire développées au laboratoire.

L'utilisation des cyclobutanones en chimie radicalaire a surtout été appliquée à des réactions d'expansion de cycle intramoléculaires. Il fallait donc s'assurer qu'aucune réaction de ce type ne puisse venir empêcher la bonne marche de notre processus.

II.3.1. Fragmentations de cyclobutanones par voie radicalaire

La tension de cycle inhérente aux cyclobutanones a été exploitée en chimie radicalaire pour la formation de cycloalkanones par agrandissement de cycle suivant une séquence de cyclisation / fragmentation.⁶⁴

Dowd a par exemple utilisé ce type d'approche pour la synthèse de cycloheptanones et de cyclooctanones à partir de cyclobutanones bicycliques⁶⁵ (Figure II-63).

⁶⁴ Pour une revue récente : Zhang, W. *Current Org. Chem.* **2002**, 6, 1015.

⁶⁵ Zhang, W., Collins, M. R., Mahmood, K., Dowd, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2729.

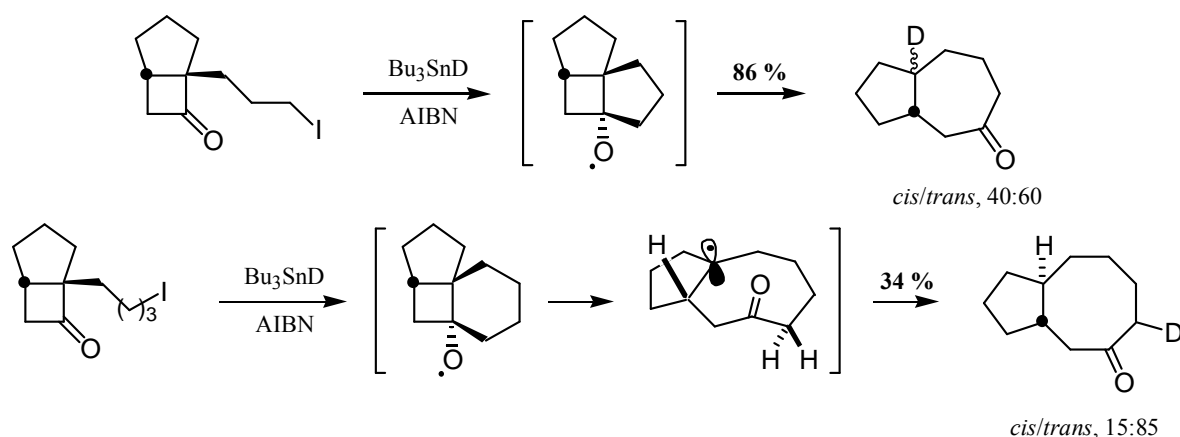


Figure II-63 travaux de Dowd

La meilleure stéréosélectivité observée au niveau de la jonction de cycle dans le deuxième cas s'explique par un transfert d'hydrogène [1,5] préalable à la réduction par l'hydruire d'étain. Ce mécanisme a été vérifié par des expériences au deutériure de tributylétain.

Récemment, Cha et ses collaborateurs ont également rapporté la formation de cyclooctanones selon cette stratégie, par fragmentation de spiro-cyclobutanones.⁶⁶

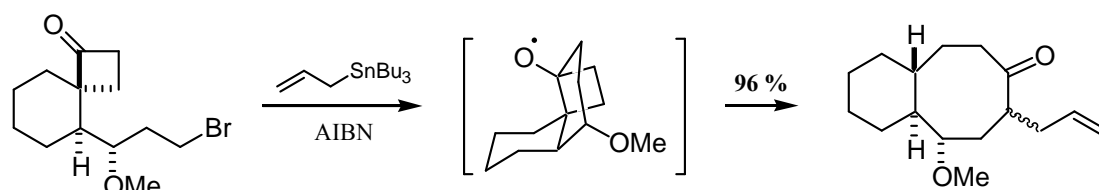


Figure II-64 travaux de Cha

Des exemples de formation de cyclopentanones, suivant le même type de stratégie, ont également été décrits.

En revanche, aucune synthèse directe de cyclohexanones par cette stratégie n'a été rapportée, ce qui peut s'expliquer par l'état de transition particulièrement tendu qui serait nécessaire à une telle transformation.⁶⁷ Ce fait est particulièrement important pour la réussite de l'addition intermoléculaire de nos xanthates précurseurs, car le radical adduit se trouve en position idéale pour effectuer ce type de transformation.

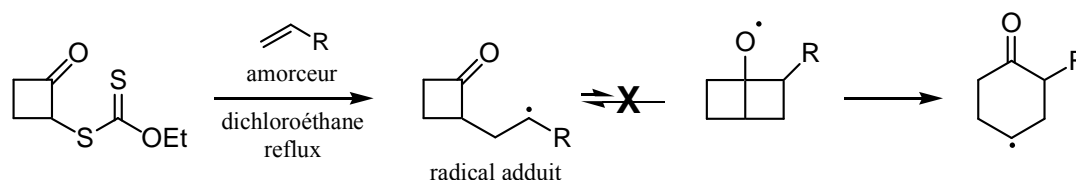


Figure II-65 une extension de cycle peu probable

⁶⁶ Oh, H.-S., Lee, H. I., Cha, J. K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3707.

⁶⁷ Dowd, P., Choi, S.-C. *Tetrahedron* **1989**, 45, 77.

On notera à ce propos que Renaud a récemment décrit un mode opératoire en deux étapes pour effectuer cet agrandissement de deux carbones par voie radicalaire,⁶⁸ en exploitant le réarrangement sigmatropique [2,3] d'un sulfoxyde allylique (*réarrangement de Mislow*⁶⁹).

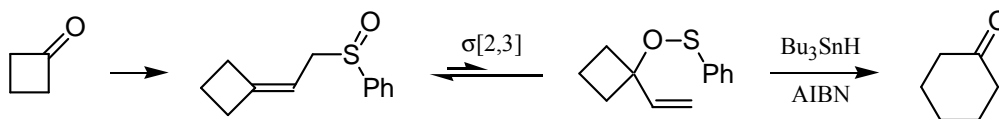


Figure II-66 voie détournée pour l'agrandissement en cyclohexanones

Il restait maintenant à savoir si le radical cyclobutyle adjacent au groupement carbonyle était suffisamment stabilisé pour assurer la propagation de la chaîne radicalaire.

II.3.2. Comportement des xanthates précurseurs

Le premier essai d'addition radicalaire a été effectué entre le xanthate **II-03** et l'acétate d'allyle au reflux du 1,2-dichloroéthane, en présence de peroxyde de lauroyle. Après six heures de reflux et l'ajout de 12 mol% de DLP, nous avons constaté la disparition du xanthate de départ et l'apparition d'un produit plus polaire en CCM. Après chromatographie, nous avons pu isoler le xanthate adduit **II-29** avec un bon rendement, sous la forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères, dont deux très majoritaires.⁷⁰

Afin d'étudier la stéréosélectivité de l'addition, ce mélange a été réduit à l'aide d'hydruure de tributylétain afin de nous affranchir du centre stéréogène créé par le xanthate transféré (Figure II-67). Cette transformation a pu être réalisée selon le mode opératoire développé au laboratoire, utilisant une quantité stoechiométrique d'amorceur dans l'isopropanol.²⁰ Dans ce cas, le composé réduit **II-30** est également obtenu avec un bon rendement et la cyclohexanone qui résulterait d'un agrandissement de cycle n'a pas été observée dans le brut réactionnel, confirmant les résultats de Dowd.⁶⁷

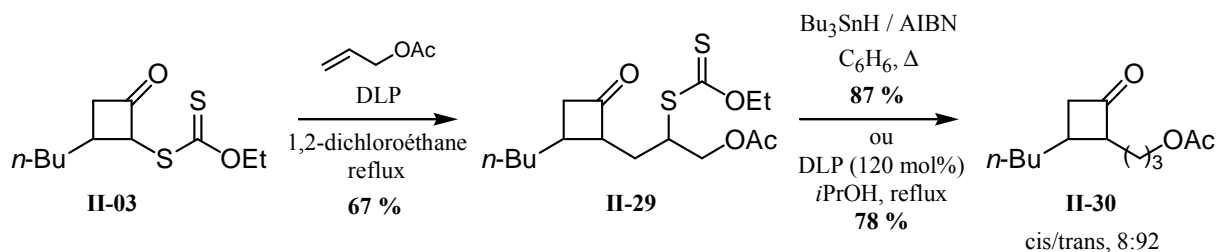


Figure II-67 premier essai réussi

Le produit se présente donc sous la forme d'un mélange (92:8) en faveur du diastéréoisomère de stéréochimie relative *trans*. Ce résultat s'explique par une attaque du radical par la face la moins encombrée, opposée à la chaîne butyle (Figure II-68).

⁶⁸ Chuard, R., Giraud, A. Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 4323.

⁶⁹ Miller, E. G., Rayner, D. R., Mislow K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3139.

⁷⁰ Aucune stéréosélectivité n'est en général observée au niveau du carbone portant la fonction xanthate au sein de l'adduit.

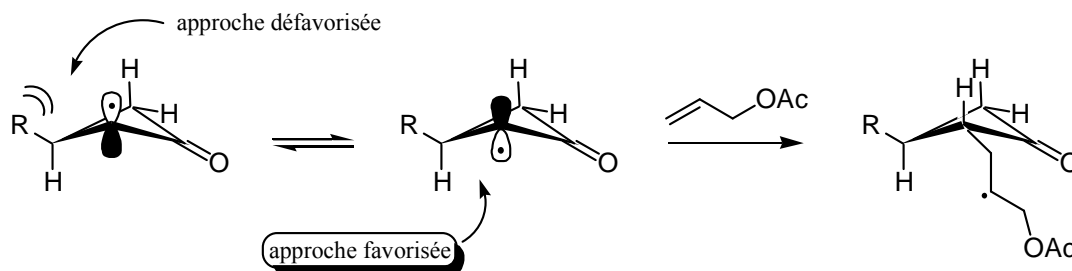


Figure II-68 stéréosélectivité de l'addition

L'addition intermoléculaire se faisant efficacement, nous avons tenté d'additionner nos précurseurs sur des oléfines de structures diverses.

La réaction a été effectuée au reflux du 1,2-dichloroéthane, en présence de 2 équivalents d'oléfine et d'une petite quantité d'amorceur (DLP, 8 à 20 mol% selon les exemples). Les résultats ont été rassemblés dans le tableau suivant (tableau II-2).

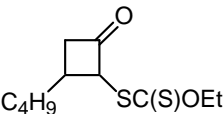
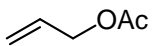
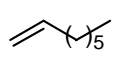
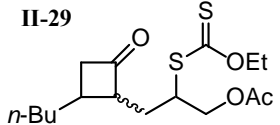
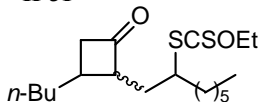
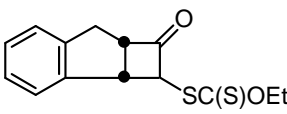
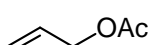
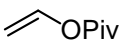
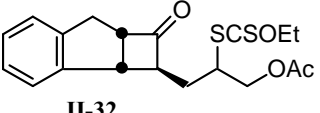
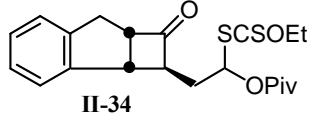
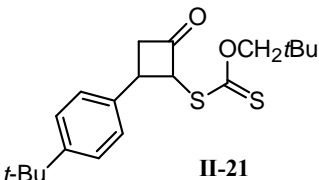
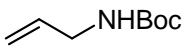
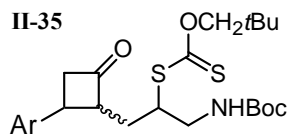
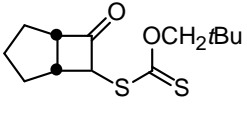
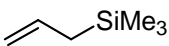
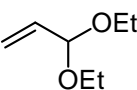
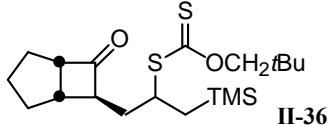
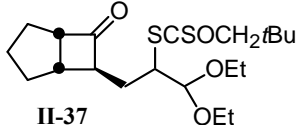
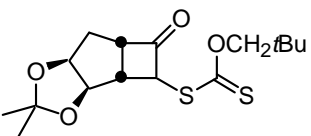
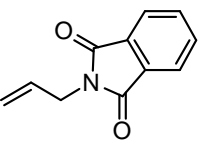
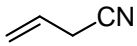
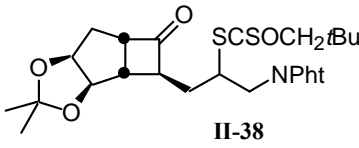
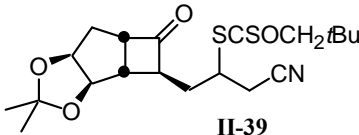
Xanthate	Oléfine	Adduit	Rendement
 II-03	 	II-29  II-31 	67 % <i>trans/cis</i> , 92:8 62 % <i>trans/cis</i> , 9:1
 II-15	 	II-32  II-34 	81 % <i>exo seul</i> 84 % <i>exo seul</i>
 II-21		II-35 	76 % <i>trans/cis</i> , 82:18
 II-23	 	II-36  II-37 	83 % <i>exo seul</i> 59 % <i>exo seul</i>
 II-22	 	II-38  II-39 	73 % <i>exo/endo</i> , 98:2 72 % <i>exo/endo</i> , 96:4

Tableau II-2 additions des radicaux cyclobutyles

Les additions ont lieu en général avec de bons voire très bons rendements, indifféremment de la polarité de l'oléfine piège présentant des fonctionnalités variées. Dans le cas des composés bicycliques, l'adduit présente préférentiellement la stéréochimie *exo* résultant de l'attaque du radical sur l'oléfine par la face la plus dégagée.

II.4. Transformation des adduits

II.4.1. Oxydation de Baeyer-Villiger

Pour illustrer l'intérêt synthétique de la formation de cyclobutanones α -substituées, nous avons choisi d'oxyder certains adduits en lactones par la méthode de Baeyer-Villiger.

Dans un premier temps, nous avons réduit la fonction xanthate présente sur **II-35** avec de l'hydruure de tributylétain,⁷¹ révélant un mélange (82:18) de diastéréoisomères en faveur de l'isomère *trans*. La cyclobutanone **II-40** est alors isolée avec un bon rendement.

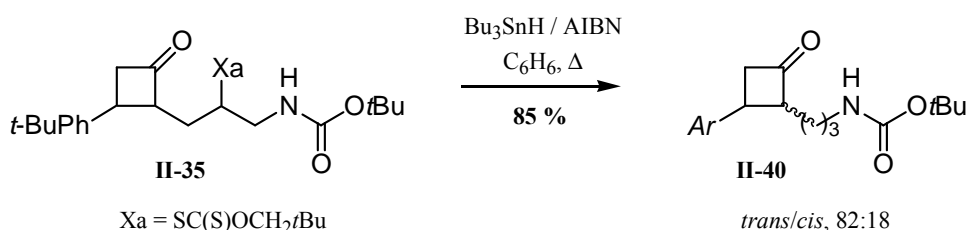


Figure II-69 réduction de **II-35**

Nous disposons également du composé **II-30** préparé précédemment. Le diastéréoisomère *trans* correspondant a été placé en présence d'acide *m*éta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane, sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. La lactone **II-41** *trans* a alors été obtenue avec un rendement de 69 %, avec les régio- et stéréo-sélectivités attendues.

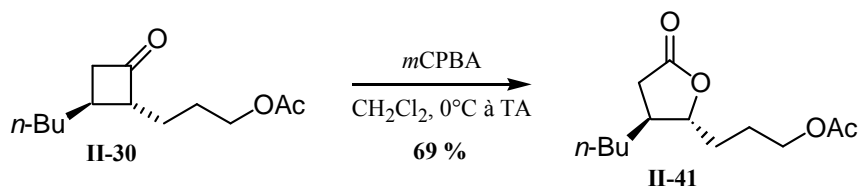


Figure II-70 oxydation de **II-30** en lactone

La transformation de **II-40** a posé plus de problèmes. Placée dans les conditions d'oxydation précédentes, cette cyclobutanone n'a pas donné le produit escompté. En particulier, le carbonyle de la lactone n'était pas visible en infrarouge, la RMN ¹H et le spectre de masse semblant indiquer d'autre part la présence du noyau aromatique dérivé du mCPBA dans le produit. D'autres tentatives effectuées en présence ou non de bicarbonate de sodium ont donné invariablement le même résultat. Nous n'avons cependant pas pu identifier le produit majoritaire formé.

Compte-tenu de la grande réactivité des cyclobutanones vis-à-vis des agrandissements de cycle, leur oxydation en lactone par la simple action du peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique a déjà été réalisée.³⁶ Ce mode opératoire a été appliqué avec succès à l'isomère *trans* de notre composé **II-40** (Figure II-71).

⁷¹ L'hydruure de tributylétain n'a été choisi ici que pour des raisons de gain de temps, l'échelle de nos réactions étant petite.

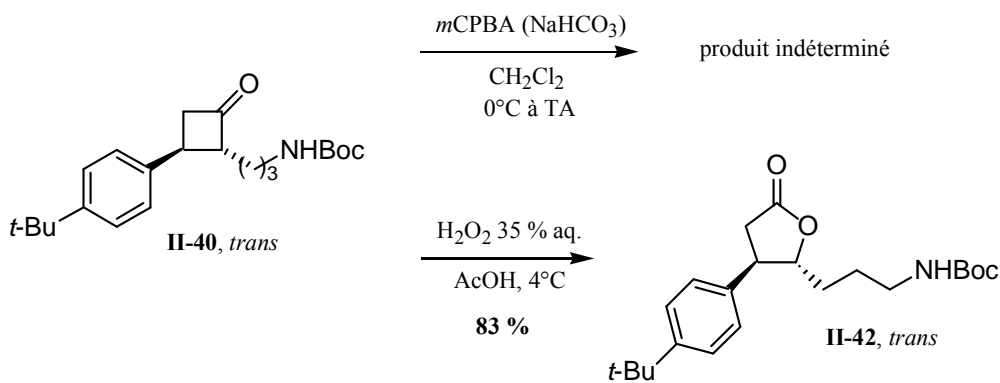


Figure II-71 oxydations de II-40

Après 48 h à 4°C, le mélange a été traité puis purifié pour donner la lactone **II-42** attendue avec un bon rendement, sous la forme du seul diastéréoisomère *trans*.

Ces deux exemples simples illustrent bien l'importance synthétique des cyclobutanones. L'association d'une addition radicalaire stéréosélective à un processus stéréospécifique ouvre ainsi l'accès à des produits intéressants en quelques manipulations.

II.4.2. Oléfination de Horner-Emmons

Nous souhaitons ensuite appliquer à nos précurseurs radicalaires une séquence développée quelques années auparavant au laboratoire,⁷² mettant en jeu une addition radicalaire intermoléculaire suivie d'une cyclisation par réaction de Horner-Emmons.

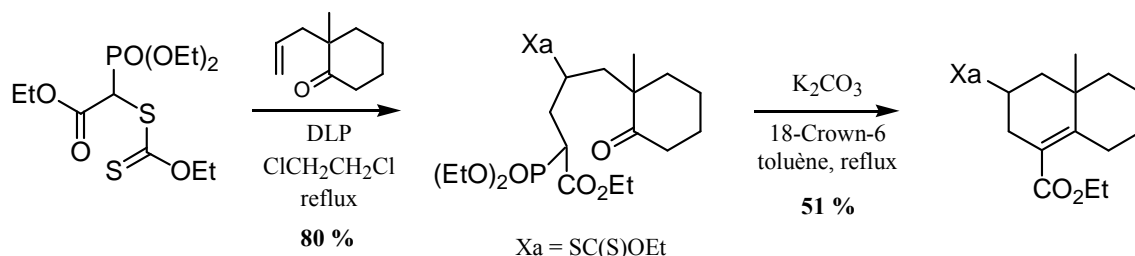


Figure II-72 formation de cyclohexènes

Le succès de ce procédé sur nos dérivés de cyclobutanones permettrait la préparation de composés à la structure pour le moins inhabituelle. Dans notre cas nous devrions toutefois procéder de manière inverse, en additionnant nos xanthates sur une oléfine contenant le groupement phosphonoacétate d'alkyle⁷³ (Figure II-73).

⁷² Cholleton, N., Gillaizeau-Gauthier, I., Six, Y., Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2000**, 535.

⁷³ Une stratégie similaire, non radicalaire, a été employée par Kraus : Kraus, G. A., Jones; C. *Synlett* **2001**, 793.

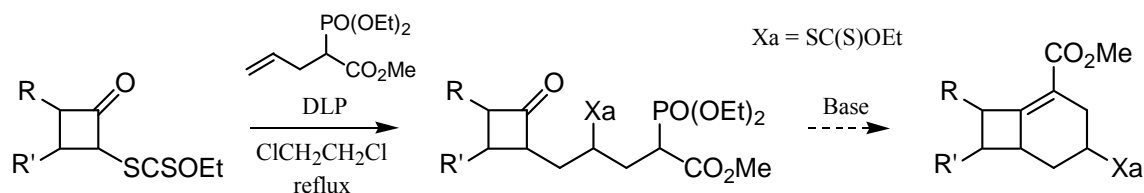


Figure II-73 stratégie envisagée pour transformer nos précurseurs

L'oléfine piège a été préparée à partir de diéthylphosphonoacétate de méthyle et de bromure d'allyle en présence d'hydruide de sodium.⁷⁴ Afin de ne pas obtenir de mélange de dérivés mono et di-allylés, il a été nécessaire d'utiliser un défaut de bromure par rapport à l'anion sodé. L'oléfine **II-43** a ainsi été obtenue avec 70 % de rendement.

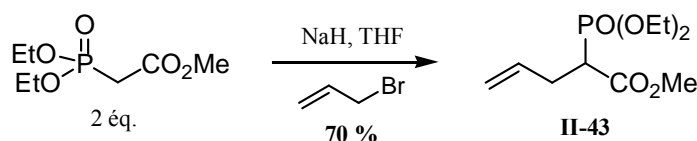


Figure II-74 synthèse du phosphonoacétate allylique

La première tentative d'addition radicalaire a été réalisée avec le xanthate **II-19**, en utilisant un léger excès d'oléfine (1,2 éq.), dans les conditions habituelles. Après 13 heures de reflux et l'ajout de 22 mol% de DLP, la réaction ne semblait plus évoluer. Le xanthate adduit **II-44** a alors été isolé par chromatographie avec un rendement de 68 %, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Afin de simplifier les analyses spectroscopiques, l'oléfination d'Horner-Emmons intramoléculaire a été effectuée directement sur ce mélange,⁷⁵ en présence de la fonction xanthate. Pour ce faire, nous avons ajouté de l'hydruide de sodium à une solution de **II-44** dans le THF (Figure II-75). Après 20 min d'agitation à 0°C, nous avons pu constater la disparition complète du phosphonate de départ par CCM.

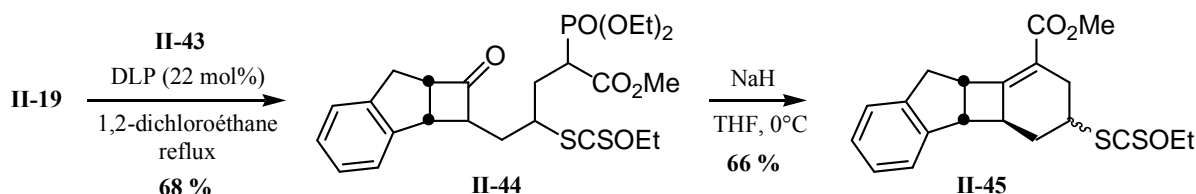


Figure II-75 premier essai d'addition-cyclisation

Le produit apolaire formé a pu être isolé par chromatographie avec un bon rendement et identifié au produit tétracyclique **II-45** attendu. Comme précédemment, la stéréochimie de l'attaque du radical cyclobutyle sur l'oléfine est exclusivement *exo*. Par contre, comme pour les additions précédentes, aucune sélectivité n'a été observée au niveau du carbone portant la fonction xanthate puisqu'un mélange (1 : 1) des diastéréoisomères est obtenu.

⁷⁴ Minami, T., Hirakawa, K., Koyanagi, S., Nakamura, S., Yamaguchi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 2385.

⁷⁵ Pour cette raison, les spectres RMN de ces mélanges ne seront pas décrits en partie expérimentale.

D'autres essais ont été réalisés avec les xanthates **II-23** et **II-22**. Dans ces deux cas, les cyclisations ont eu lieu avec de très bons rendements, fournissant les produits *exo* issus de l'addition par la face la plus dégagée.

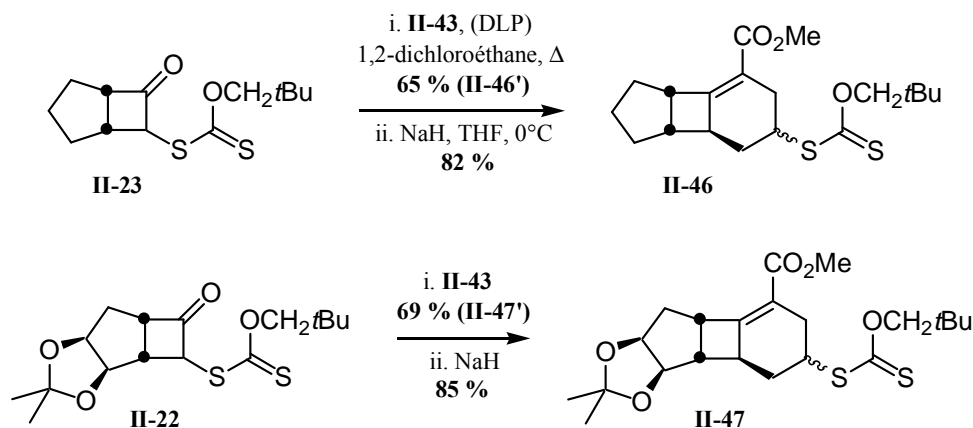


Figure II-76 autres exemples

Enfin, nous avons montré qu'il était également possible d'accoler un cycle à sept chaînons, en additionnant **II-19** sur l'oléfine homoallylique **II-48**,⁷⁶ préparée à partir de diéthylphosphonoacétate d'éthyle et de 4-bromobutène (Figure II-77).

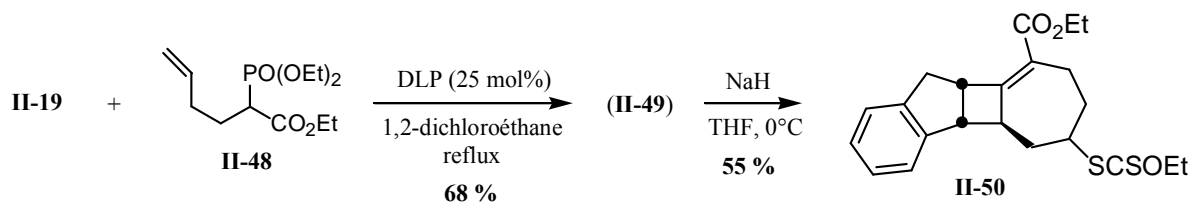


Figure II-77 formation d'un dérivé de cycloheptène

Dans ce cas, la cyclisation est toutefois plus difficile, nécessitant 15 heures sous agitation à température ambiante pour fournir le dérivé tétracyclique **II-50** avec un rendement moyen.

II.5. Conclusion

Nous avons montré qu'il était possible de fonctionnaliser des cyclobutanones de manière simple en employant une addition radicalaire par transfert de xanthate sur des oléfines contenant des fonctionnalités variées. Les adduits sont obtenus avec de bons rendements et une haute stéréosélectivité, en particulier dans le cas des précurseurs bicycliques.

En outre, la combinaison de l'addition radicalaire intermoléculaire avec une réaction d'oléfination intramoléculaire de type Horner-Emmons a permis la création de structures complexes originales, centrées sur un cyclobutane.

⁷⁶ Petter, R. C., Banerjee, S., England, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3088.

A la suite de ces bons résultats, il était tentant d'essayer d'étendre notre méthode à la fonctionnalisation de β -lactames, étant donné l'importance biologique de ces composés.

III. Extension de la méthode aux β -lactames

III.1. Modification de β -lactames par voie radicalaire

Contrairement au cas des cyclobutanones, quelques exemples d'additions radicalaires intermoléculaires de dérivés de β -lactames ont déjà été décrits.

L'équipe de Rossi a utilisé l'hydruure de tributylétain pour fonctionnaliser des dérivés sélénés par addition sur une oléfine à caractère captodatif.⁷⁷ En utilisant cette dernière en excès, le produit d'addition a pu être isolé avec un rendement de 60 %. Ce produit résulte en fait d'une attaque du radical oxygéné intermédiaire sur le groupement silylé.

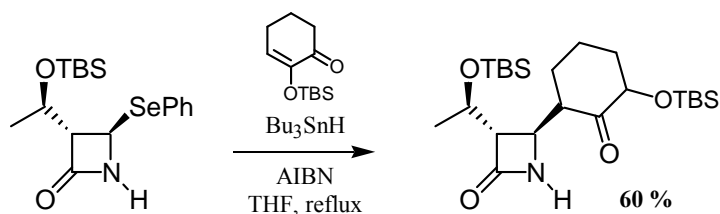


Figure II-78 Addition radicalaire intermoléculaire d'un dérivé sélénié

Welch et ses collaborateurs ont choisi une option différente, basée sur l'addition par transfert d'iode sur des oléfines.⁷⁸ L'inconvénient de cette méthode est la grande fragilité du précurseur iodé, en revanche elle présente les avantages de l'addition par transfert de groupe décrite au chapitre I. Le composé bicyclique **W1** a ainsi pu être préparé avec un bon rendement par addition d'un β -lactame iodé sur le cycloheptène.

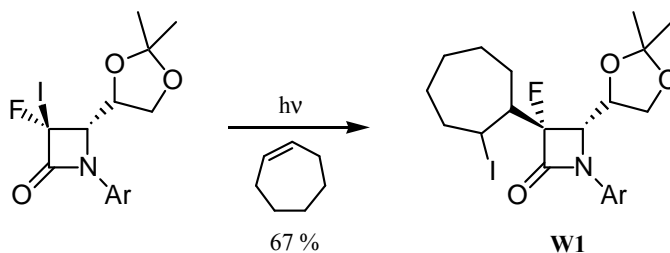


Figure II-79 travaux de Welch

De la même manière, Ziegler et Fields⁷⁹ ont pu additionner le dérivé iodé **Z1** sur une oléfine non activée avec un rendement modéré (Figure II-80).

⁷⁷ Padova, A., Roberts, S. M., Donati, D., Perboni, A., Rossi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 441.

⁷⁸ Kawecki, R., Welch J. T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3087.

⁷⁹ Ziegler, C. B., Fields T. L. *Tetrahedron* **1993**, 49, 3919.

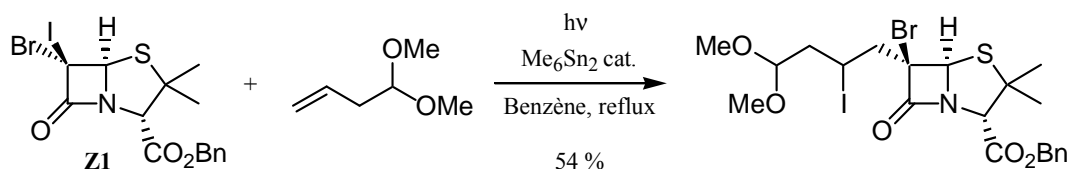


Figure II-80 Travaux de Ziegler et Fields

A la lumière de ces exemples, l'addition radicalaire par transfert de xanthate devrait être particulièrement efficace puisque tout en présentant tous les avantages du transfert de groupe, les xanthates n'ont pas la même fragilité que les dérivés iodés correspondants.

III.2. Préparation des précurseurs

La cycloaddition sur une imine est certainement la méthode la plus générale et la plus efficace de formation des β -lactames. De nombreux modes opératoires ont ainsi été développés, mettant en œuvre des acides, des chlorures d'acyle, des carbamates, etc.⁸⁰

III.2.1. Synthèse par cycloaddition sur une imine

Nous avons d'abord envisagé la formation de nos précurseurs par cycloaddition entre le cétène **1** dérivé d'un chlorure d'acyle et une imine convenablement choisie (Figure II-81).

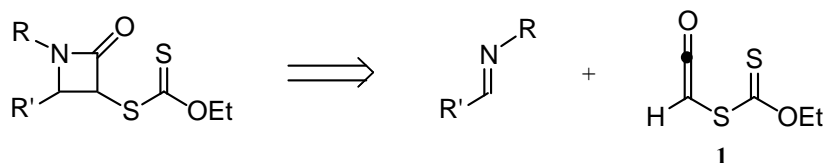


Figure II-81 formation des précurseurs radicalaires par cycloaddition

Le xanthate **II-51** précurseur du cétène **1** a été préparé avec un très bon rendement par substitution nucléophile du 2-bromoacétate de potassium par l'*O*-éthylxanthogénate de potassium dans l'eau.⁸¹

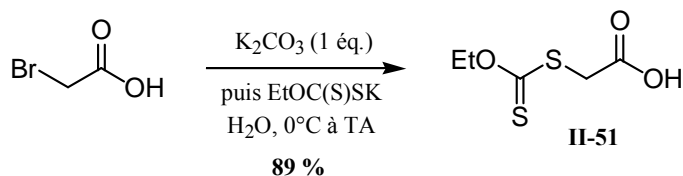


Figure II-82 préparation de II-51

⁸⁰ On pourra consulter à ce titre : Georg, G. I., Ravikumar, V. T. in *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Georg, G. I., Ed., VCH Publishers : New York, 1993, 295-368.

⁸¹ Meinjohanns, E., Meldal, M., Paulsen, H., Bock, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 405.

Nos essais de cycloaddition ont été réalisés sur l'imine **II-52** obtenue quantitativement par condensation entre la benzylamine et le benzaldéhyde.

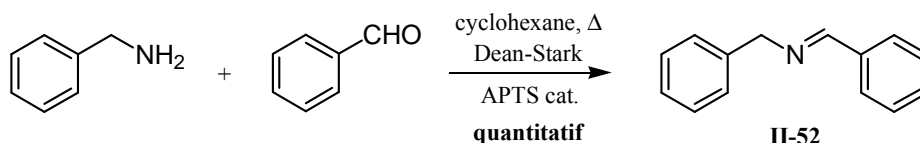


Figure II-83 synthèse de l'imine **II-52**

La première inconnue était la possibilité de synthèse du chlorure d'acyle dérivé de l'acide **II-51**. En effet la formation d'un chlorure d'acyle portant une fonction xanthate en position α a été très peu rapportée dans la littérature et n'avait pas été étudiée au laboratoire.

Un exemple proche de notre cas a été décrit par Kuliev.⁸² L'acide initial est dans ce cas transformé en chlorure à l'aide de pentachlorure de phosphore avec un très bon rendement.

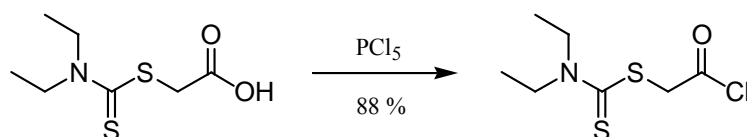


Figure II-84 travaux de Kuliev

Nous avons tenté de former le chlorure d'acyle **II-53** en faisant réagir l'acide **II-51** avec du chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane, en présence d'une quantité catalytique de DMF. Le dégagement gazeux observé a semblé indiquer la bonne marche de la réaction. Après évaporation du solvant, **II-53** a été placé en présence de l'imine **II-52** et de triéthylamine afin de fournir le β -lactame désiré (Figure II-85).

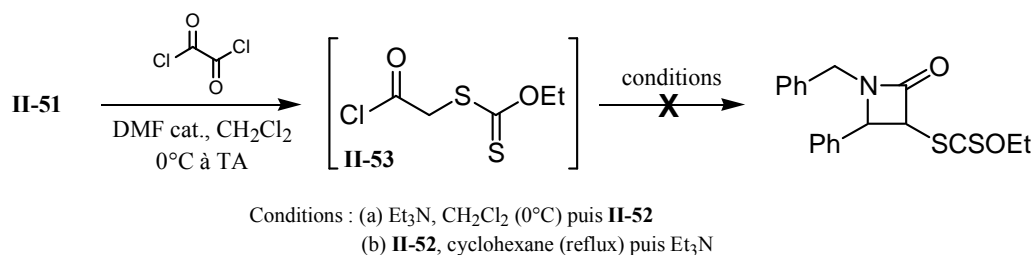


Figure II-85 essais de cycloaddition

Le produit désiré n'a jamais pu être détecté par examen de la RMN ¹H du brut réactionnel, que ce soit en ajoutant de la triéthylamine à froid à une solution du chlorure d'acyle dans le dichlorométhane avant l'ajout de l'imine ou bien en additionnant lentement la triéthylamine à un mélange de l'imine et du chlorure au reflux du cyclohexane.⁸³

⁸² Kuliev, A. B., Dzhabadov, M. M., Abushova, B. A. *J. Appl. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1987**, 60, 160.

⁸³ Sidhoum, D. A., Benhaoua, H. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1519.

Ayant quelques doutes quant à la formation de **II-53**, nous avons souhaité mettre celle-ci en évidence. Pour cela, le chlorure d'acyle a été piégé avec de la *N*-méthylaniline pour donner le xanthate **2**, qui avait déjà été préparé au laboratoire selon un autre mode opératoire.

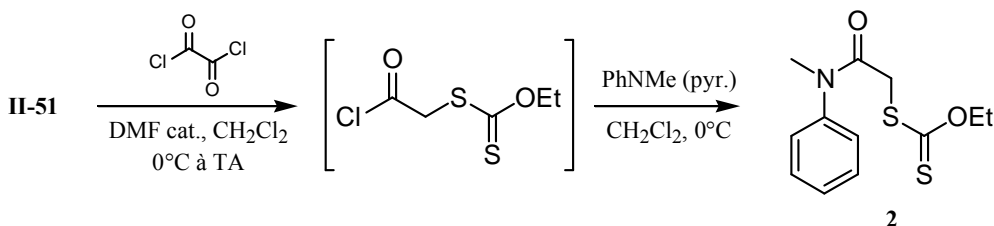


Figure II-86 piégeage du chlorure d'acide

Après 2 heures d'agitation à 0°C, le mélange noirâtre a été traité mais l'examen du brut réactionnel par RMN ^1H n'a montré la présence que d'environ 15 % de l'amide **2**, à côté de produits non identifiés. En revanche, l'acide **II-51** n'a pas pu être détecté, semblant confirmer la formation du chlorure d'acyle suivie d'une dégradation rapide de celui-ci.

La fragilité apparente du dérivé **II-53** nous a conduits à envisager la formation des précurseurs par substitution nucléophile.

III.2.2. Synthèse par déplacement d'un halogène

De manière comparable à la préparation des xanthates dérivés de cyclobutanones précédemment décrite, nous pouvions envisager la formation du xanthate précurseur par réaction entre le β -lactame bromé correspondant et l'*O*-neopentylxanthogénate de sodium.

Toutefois, la substitution nucléophile de β -lactames bromés est particulièrement délicate et seuls quelques exemples ont été décrits.⁸⁴

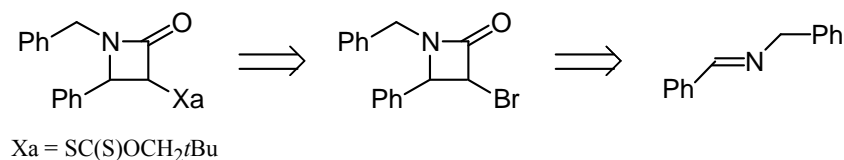


Figure II-87 substitution d'un brome

Dans un premier temps, l'addition lente de triéthylamine à une solution de l'imine **II-52** et du bromure de bromoacétyle au reflux du cyclohexane a conduit à la formation du β -lactame **II-54**. Comme prévu par les travaux de Sidhoum et Benhaoua,⁸³ seul l'isomère *trans* a été détecté et ce dernier a pu être isolé avec un bon rendement (Figure II-88).

⁸⁴ Isenring, H. P., Hofheinz, W. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2591. Hakimelahi, G. H. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 902.

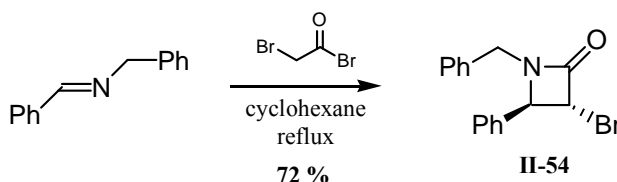
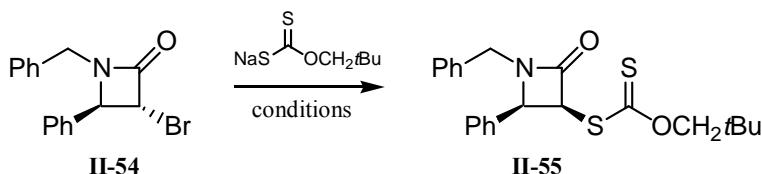


Figure II-88 préparation du dérivé bromé

Le composé bromé **II-54** a ensuite été placé dans l'acétone en présence d'un équivalent de sel de xanthate, à température ambiante. Cependant la réaction n'avait pas évolué après 48 heures sous agitation, le produit de départ demeurant inchangé (suivi CCM confirmé par RMN ^1H). La réaction a alors été relancée dans l'acétonitrile, sans succès.

En revanche, après 18 heures sous agitation dans le DMF, une analyse RMN ^1H a indiqué une conversion d'environ 6 % en xanthate. Après 3 jours à température ambiante, la conversion n'était toujours pas totale mais un chauffage à 45-50°C pendant quelques heures n'a conduit qu'à la décomposition du produit, à défaut d'accélérer sa formation. Finalement, la réaction a été relancée à température ambiante et arrêtée au bout de 15 jours, alors que la conversion était d'environ 80 % (cf Tableau II-3). Le xanthate **II-55** a pu alors être isolé par chromatographie sous la forme du seul diastéréoisomère *cis*⁸⁵ avec un rendement de 64 %, le substrat de départ étant récupéré à hauteur de 15 %.

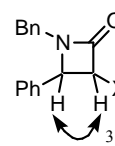


conditions	produit	rendement
acétone, TA, 48 h	départ	-
CH ₃ CN, TA, 48 h	départ	-
DMF, 45-50°C, 4 h	décomposition	-
DMF, TA, 15 jours	II-55	64 % (80 % de conversion)

Tableau II-3 essais de substitution nucléophile

Une fois le xanthate **II-55** obtenu, nous l'avons placé dans des conditions d'addition radicalaire sur une oléfine externe.

⁸⁵ La stéréochimie relative est particulièrement aisée à déterminer par examen de la constante de couplage entre les deux protons situés sur le cycle à 4 chaînons, celle-ci étant plus faible pour l'isomère *trans*. Ainsi dans le cas du dérivé bromé, on observe une constante $^3J_{trans} = 1,7$ Hz alors que pour le xanthate correspondant on observe une nette augmentation de celle-ci ($^3J_{cis} = 5,0$ Hz).



III.3. Essais d'addition radicalaire

III.3.1. Comportement du xanthate **II-55**

Le premier essai d'addition a été effectué sur l'acétate d'allyle. Une solution de **II-55** et de deux équivalents d'oléfine a donc été placée au reflux du 1,2-dichloroéthane sous un flux d'argon puis du peroxyde de lauroyle a été additionné par portions de 2,5 mol%. Contrairement au cas des cyclobutanones, l'addition s'est révélée difficile, nécessitant l'addition de 60 mol % d'amorceur pour observer la disparition du substrat de départ, qui n'a jamais été complète. Ce chauffage prolongé a provoqué une décomposition partielle de ce dernier, à en juger par les nombreuses tâches observées en CCM et le spectre de RMN ^1H .

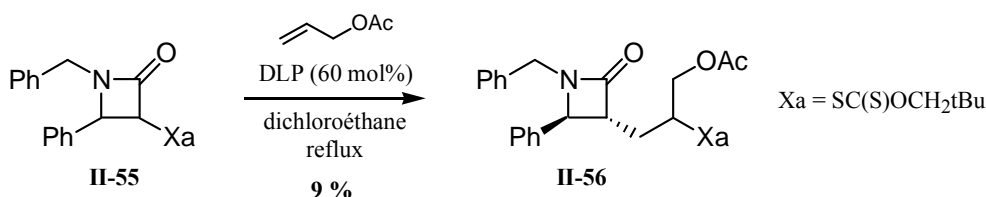


Figure II-89 un premier essai décevant

Le produit d'addition radicalaire **II-56** attendu a pu être isolé par chromatographie, mais avec un faible rendement (9 %).

Afin de modifier la structure de l'oléfine, nous avons relancé la réaction en substituant l'acétate d'allyle par la *N*-Boc-allylamine. La réaction a cependant suivi le même profil que pour la formation de **II-56**, requérant une grande quantité d'amorceur pour évoluer. L'examen de la RMN ^1H du brut réactionnel a montré la présence de nombreux produits parmi lesquels l'adduit souhaité **II-57** ne représentait qu'environ 10 %. Nous n'avons pas tenté de le purifier.

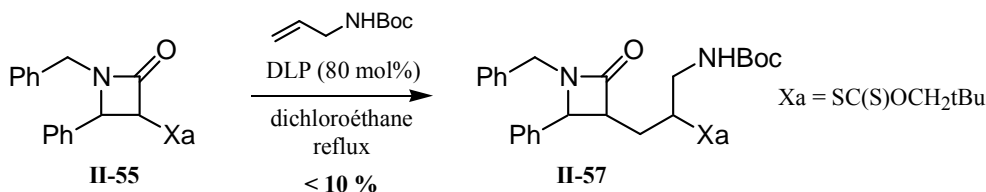
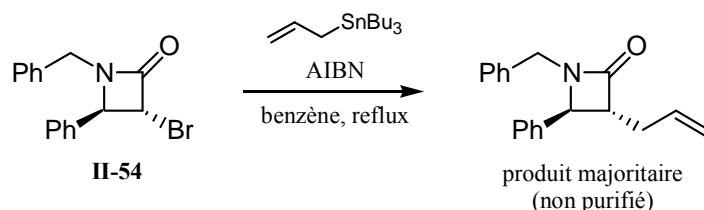


Figure II-90 une addition intermoléculaire inefficace

Bien qu'il ait été constaté au laboratoire que les radicaux en α d'amides donnent de moins bons résultats que leurs analogues cétones ou esters, la différence de réactivité entre le xanthate **II-55** et les xanthates issus de cyclobutanones est singulièrement importante.

Il paraît peu probable que ce manque de réactivité résulte d'une gêne stérique trop importante due à la présence du groupe phényle adjacent au radical formé. Nous avons confirmé cette affirmation en plaçant le dérivé **II-54** en présence d'un excès d'allyltributylétain et d'une petite quantité d'AIBN au reflux du benzène. Après 8 heures au reflux, nous avons constaté par CCM la disparition complète du substrat de départ et l'apparition d'un produit plus polaire.

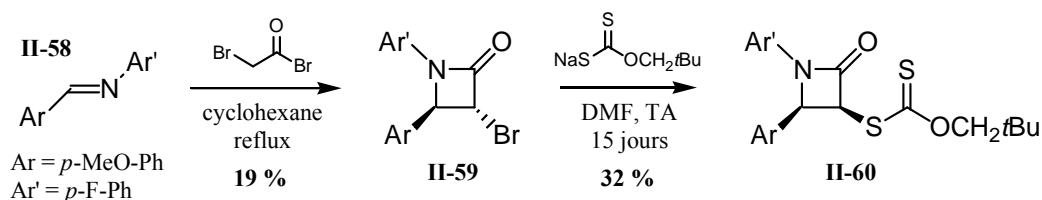
Figure II-91 *allylation radicalaire efficace*

Le mélange réactionnel a été concentré puis analysé par RMN ^1H . L'étude du spectre résultant a montré que le dérivé allylé attendu était bien le produit majoritaire, l'addition sur une oléfine est donc tout à fait possible stériquement.

Le problème pourrait donc venir d'une stabilisation trop faible du radical initial vis-à-vis de celle du radical adduit, empêchant une bonne propagation des chaînes radicalaires. Cette stabilisation insuffisante pourrait venir du fait que, par conjugaison avec le doublet libre de l'azote, le carbonyle de la fonction amide ne peut offrir de possibilité de stabilisation au radical adjacent. Dans ce cas, nous pourrions peut-être augmenter celle-ci en délocalisant partiellement le doublet libre de l'azote sur un autre groupe, par exemple en remplaçant le benzyle de **II-55** par un aromatique.

III.3.1. Introduction d'un groupement phényle sur l'azote du lactame

Nous avons préparé à cet effet l'imine **II-58** puis l'avons transformée en β -lactame bromé dans les conditions précédemment décrites

Figure II-92 *préparation du xanthate II-60*

Le produit **II-59** attendu, de stéréochimie *trans*, a été isolé avec un faible rendement puis placé en présence d'*O*-neopentylxanthogénate de sodium dans le DMF pour conduire au xanthate désiré **II-60** avec un rendement modeste. Cette fois, même après 15 jours d'agitation à température ambiante, la conversion en xanthate n'était que de 60 %. Seul le diastéréoisomère *cis* résultant d'une inversion de configuration a été obtenu.

Nous avons alors procédé aux essais d'addition radicalaire. Afin de comparer les réactivités relatives de **II-55** et **II-60**, la première réaction a été effectuée sur l'acétate d'allyle, au reflux du 1,2-dichloroéthane (Figure II-93). Après l'ajout de 45 mol% de DLP par portions de 5 mol% toutes les 90 min, le substrat de départ avait quasiment disparu et la réaction a été stoppée. L'adduit **II-61**, de stéréochimie *trans*, a pu alors être isolé avec un rendement modeste de 32 %, toutefois sensiblement supérieur au cas de l'addition de **II-55** sur la même oléfine (9 % d'adduit isolé).

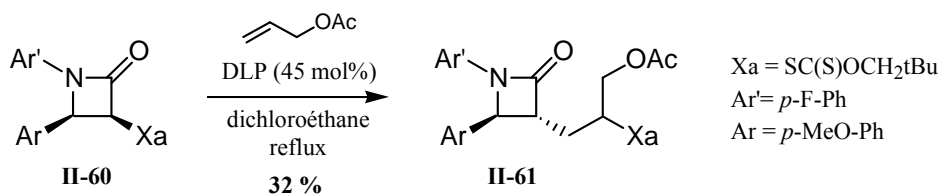


Figure II-93 addition de II-60 sur l'acétate d'allyle

Il convient de noter que la réaction a été stoppée avant conversion totale en raison de l'apparition de produits très polaires en CCM, associée à une coloration brune du mélange après quelques heures de reflux. La forte polarité de ces produits suggère que les β -lactames finissent par se décomposer en β -aminoacides dans les conditions réactionnelles.

Nous avons effectué deux autres essais d'addition, sur l'oct-1-ène d'une part et l'allylbenzène d'autre part, qui sont des oléfines essentiellement neutres. Dans le cas de l'octène le rendement est meilleur qu'avec l'acétate d'allyle, mais reste moyen (49 % pour la formation de **II-62**). En outre l'adduit est particulièrement difficile à séparer du xanthate de départ, obligeant à réaliser des chromatographies successives afin de le purifier. On notera que partant du seul isomère *cis*, on récupère en fin de réaction 20 % d'un mélange (1 : 1) des isomères *cis* et *trans* de **II-60**.

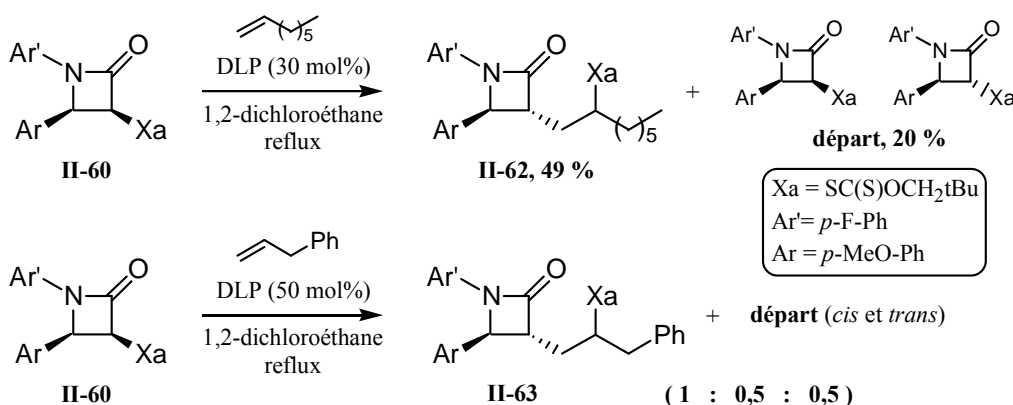


Figure II-94 additions sur des oléfines apolaires

Dans le cas de l'allylbenzène, la réaction ne semblait plus évoluer après l'ajout de 50 mol% d'amorceur et nous avons seulement étudié le spectre de la RMN ¹H du brut réactionnel. Celui-ci a révélé un mélange de l'adduit **II-63** désiré et des deux diastéréoisomères possibles de **II-60** selon un ratio (1 : 0,5 : 0,5).

Ces résultats illustrent bien le mécanisme dégénéré d'addition du radical initial. L'addition sur l'oléfine étant relativement lente, le xanthate **II-60** est régénéré continuellement par addition du radical correspondant sur un thiocarbonyle présent dans le milieu. L'attaque ayant lieu par la face la plus dégagée, le diastéréoisomère *trans* est alors formé, expliquant le mélange finalement obtenu alors que nous étions partis de l'isomère *cis*.

III.4. Conclusion

Contrairement à nos espérances, nous n'obtenons pas d'amélioration réelle par rapport à l'addition des β -lactames iodés sur des oléfines précédemment décrite. Les rendements sont mêmes parfois inférieurs dans notre étude, bien que n'ayant pas été optimisés et ne permettent pas de justifier l'emploi de notre méthode pour cette transformation puisque l'accès aux précurseurs eux-mêmes n'est pas aisée.

La nette amélioration observée pour la réactivité dans le cas où l'azote du lactame est lié à un phényle permet néanmoins d'espérer développer une addition efficace sur des exemples convenablement choisis. Toutefois dans ce cas notre méthode ne sera pas aussi générale que nous le souhaitions. Dans cette optique, il serait intéressant de préparer un précurseur où l'azote serait simplement protégé par un groupement électroattracteur, comme un acétyle ou un carbamyle. Dans ce cas, l'efficacité de l'addition intermoléculaire devrait être accrue.

Chapitre III

Synthèse de xanthates par addition conjuguée : applications en chimie radicalaire

Comme nous l'avons déjà vu, les xanthates utilisés au laboratoire sont principalement préparés par substitution nucléophile d'un halogène par un sel de xanthate ou par réaction d'un anion avec un bis-xanthate. Afin d'étendre encore le champ d'application de notre méthode, de nouvelles voies d'accès à ces xanthates précurseurs sont développées. Nous avons ainsi souhaité exploiter l'addition conjuguée d'un acide xanthique afin de préparer de nouveaux xanthates, dont nous avons ensuite étudié la réactivité au cours d'additions inter- et intra-moléculaires sur des oléfines.

I. Introduction

Au cours de leurs travaux sur la protection des accepteurs de Michael *in vivo*, Kreutzkamp et ses collaborateurs ont montré que l'acide xanthique et d'autres dérivés soufrés pouvaient s'additionner, dans certaines conditions, sur ce type de composés.⁸⁶

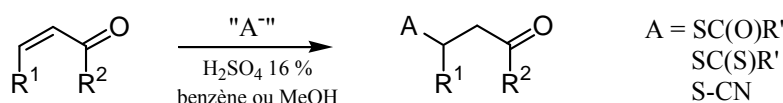


Figure III-95 travaux de Kreutzkamp

Ces travaux ont été repris au laboratoire et il a été montré qu'il était possible d'effectuer l'addition conjuguée sur une cétone α,β -insaturée dans un mélange d'acide acétique glacial et de dichlorométhane à 0°C, en présence d'un excès d'*O*-éthylxanthogénate de potassium.⁸⁷ L'acide xanthique, qui se décompose assez rapidement en disulfure de carbone et en éthanol, est généré *in situ* par réaction acide / base et s'additionne de manière efficace sur l'oléfine dont l'électrophilie est exaltée par l'acidité de la solution.⁸⁸

Les essais préliminaires ont permis la préparation de xanthates aromatiques, qui ont par la suite été utilisés dans des réactions de polymérisation radicalaire en chaîne.

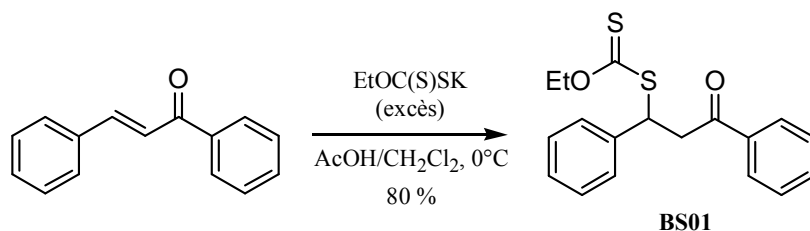


Figure III-96 addition de l'acide xanthique sur la chalcone

Une fois ces conditions établies, nous avons souhaité étendre l'utilisation de ces adduits et en particulier voir s'ils étaient aptes à s'additionner sur des oléfines.

⁸⁶ Kreutzkamp, N., Peschel, H. *Pharmazie* **1970**, 25, 322.

⁸⁷ Travaux repris par Béatrice Sire et Twana Saleh.

⁸⁸ L'acidité du milieu défavorise par ailleurs la réaction de rétro-Michael.

II. Création de centres quaternaires par addition intermoléculaire

Avant d'aller plus loin dans nos investigations, il peut être utile de se rapporter au mécanisme dégénéré d'addition radicalaire par transfert de xanthate exposé au chapitre I. En particulier nous devons nous rappeler qu'afin d'avoir une chaîne radicalaire efficace et éviter la polymérisation du système, *le radical résultant de l'addition doit être moins stable que celui généré initialement*. D'ordinaire l'efficacité des chaînes vient du fait que les radicaux initiaux sont adjacents à une fonction stabilisante, en général un groupement carbonyle. Or dans le cas du xanthate adduit **BS01** de la Figure III-96, le radical correspondant serait secondaire et son niveau d'énergie est certainement sensiblement équivalent à celui du radical secondaire qui résulterait de l'addition sur une oléfine non activée.

Par conséquent, dans le cas de la stabilisation par de simples chaînes alkyles, il a été nécessaire de générer un radical tertiaire pour observer une addition intermoléculaire efficace. Il a déjà été montré au laboratoire que le xanthate **NL01**, obtenu par décarbonylation⁸⁹ du xanthate d'acyle correspondant, génère un radical tertiaire qui s'additionne sur des oléfines externes avec des rendements comparables à ceux obtenus par addition de xanthates stabilisés par mésomérie sur les mêmes oléfines⁹⁰ (Figure III-97).

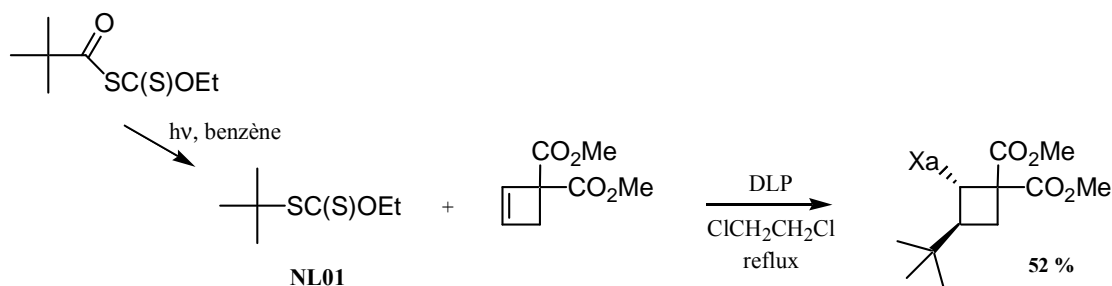


Figure III-97 addition intermoléculaire d'un radical tertiaire

L'obtention de ce type de radical impose donc dans notre cas l'addition conjuguée d'acide xanthique sur une double liaison électrophile di-substituée en position terminale.

II.1. Cas des cétones conjuguées

II.1.1. Préparation des adduits

Afin de mettre au point les conditions optimales de synthèse des xanthates, les études préliminaires ont été effectuées sur l'oxyde de mésityle, la plus simple des énonés disubstituées en position β . Nous l'avons soumise aux conditions précédemment définies, mais après 12 h à 0°C et malgré l'utilisation d'un grand excès de sel de xanthate, nous n'avons pas pu obtenir une conversion totale en adduit et le rendement après purification n'était que d'environ 30 %.

⁸⁹ Barton, D. H. R., George, M. V., Tomoeda, M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967.

⁹⁰ Legrand, N., Quiclet-Sire, B., Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9815.

Il a donc été nécessaire de trouver de nouvelles conditions pour l'addition sur un centre encombré. Nous avons dans un premier temps tenté de réaliser celle-ci dans des mélanges d'un acide minéral (acide chlorhydrique, bromhydrique ou sulfurique) et d'un solvant organique (toluène, éther, dichlorométhane...) sans succès.⁹¹

En revanche la substitution de l'acide acétique par son analogue trifluoré a abouti à de bons résultats (Figure III-98). L'oxyde de mésityle est mis en solution dans du dichlorométhane anhydre à 0°C avant d'ajouter 10 équivalents de TFA puis 3 équivalents de sel de xanthate. La réaction est alors finie après une heure et l'adduit **TS01** est isolé après chromatographie avec un rendement de 83 %.

Ces conditions ont ensuite été mises en œuvre pour la préparation de xanthates tertiaires de structures diverses (Figure III-98).

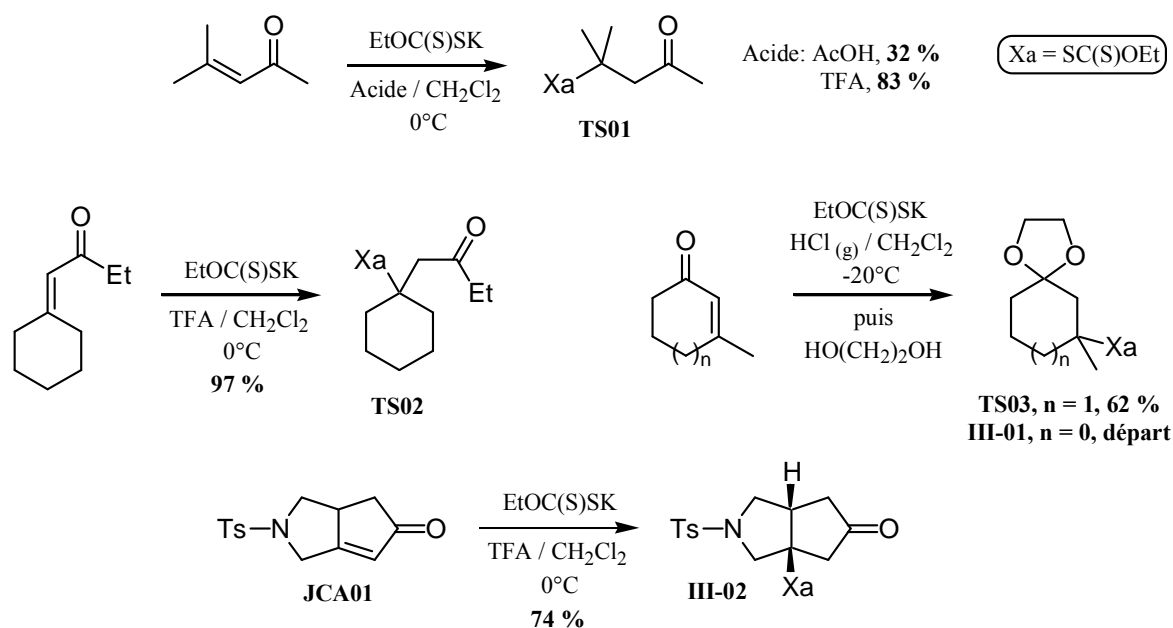


Figure III-98 formation de xanthates tertiaires

On notera que dans le cas de la 3-méthylcyclohexénone, il a été nécessaire d'une part d'utiliser du chlorure d'hydrogène pour avoir une conversion totale et, d'autre part, de protéger *in situ* la fonction carbonyle. En effet lorsque la cétone est libre, l'adduit de Michael redonne rapidement l'énone de départ par β -élimination au cours de la remontée en température. Cette astuce n'a pas fonctionné dans le cas de la 3-méthylcyclopenténone, dont le carbonyle est moins enclin à la protection par un dioxolane. En revanche, l'adduit bicyclique **III-02** a été obtenu avec un bon rendement, sans observer de réaction de rétro-Michael spontanée nécessitant une protection du carbonyle.

⁹¹ L'équipe de Kreutzkamp avait obtenu ce dérivé avec un rendement de 51 % en utilisant un mélange d'acide sulfurique aqueux à 16 % et de méthanol.

II.1.2. Additions radicalaires

Une fois les précurseurs en main, ceux-ci ont été placés au reflux du 1,2-dichloroéthane en présence d'une oléfine et en utilisant le peroxyde de lauroyle comme amorceur. Les radicaux tertiaires formés dans ces conditions s'additionnent alors avec de bons rendements sur des oléfines de structures diverses (Tableau III-1).

Le cas du xanthate bicyclique **III-02** est différent. En effet, mis en présence d'un excès d'oléfine dans les mêmes conditions, celui-ci n'a conduit qu'à l'énone initiale **JCA01** résultant d'une β -élimination d'acide xanthique. Cette réaction n'est toutefois pas rapide et il faut attendre plusieurs heures au reflux du solvant pour voir apparaître les premières traces d'énone par CCM. Le problème semble plutôt provenir d'un encombrement trop important du centre radicalaire, empêchant l'approche de l'oléfine et, par suite, l'addition sur celle-ci.

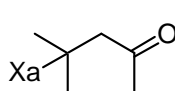
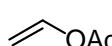
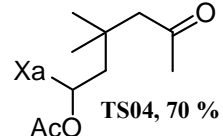
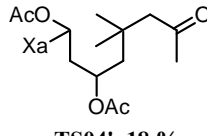
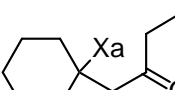
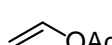
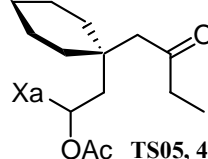
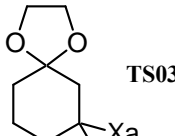

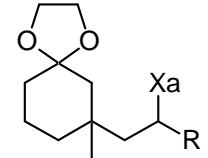
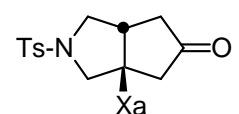
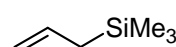
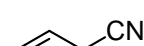
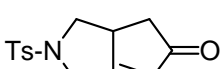
Xanthate précurseur	Oléfine	Produit
 TS01		 TS04, 70 % +  TS04', 18 %
 TS02		 TS05, 45 %
 TS03		 R = OAc, 76 % R = CH ₂ OTBS, 64 % R = CH(OEt) ₂ , 82 %
 III-02	 	 JCA01

Tableau III-4 additions radicalaires des xanthates tertiaires

Dans le cas des produits **TS04** et **TS05** résultant de l'addition sur l'acétate de vinyle, le carbone qui porte à la fois la fonction xanthate et la fonction acétoxy est en fait un aldéhyde masqué. L'hydrolyse de ces adduits au reflux d'un mélange THF-eau, en présence d'APTS, libère la fonction aldéhyde et les composés dicarbonylés ainsi formés subissent *in situ* une annélation de Robinson pour conduire aux énonés cycliques **TS10** et **TS11** avec de bons rendements (Figure III-99).

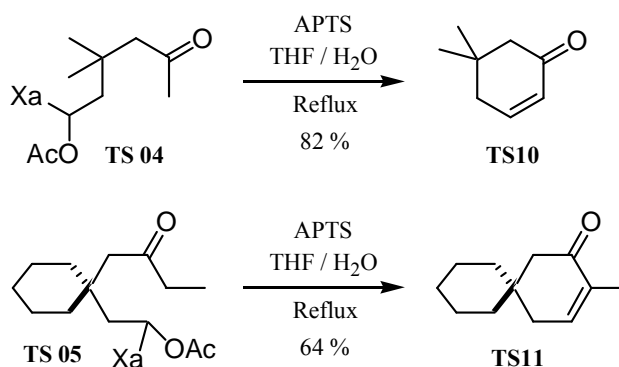


Figure III-99 transformation des adduits en énones

On peut remarquer que dans le cas de l'addition de **TS01** sur l'acétate de vinyle, une quantité notable (18 %) du produit **TS04'** résultant d'une seconde addition a été isolée à côté de l'adduit désiré **TS04**. En fait, il n'était pas évident *a priori* que la différence de stabilité entre le radical tertiaire généré à partir de **TS01** et le radical secondaire adduit, situé en α d'une fonction acétoxy, soit suffisante pour induire une chaîne radicalaire efficace et empêcher la polymérisation de l'acétate de vinyle.

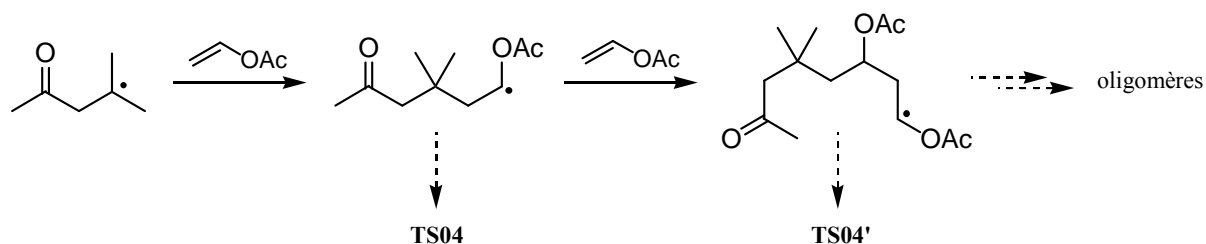


Figure III-100 formation probable d'oligomères

L'attaque sur le thiocarbonyle de **TS01** pour régénérer le radical initial semble néanmoins plus rapide que l'addition sur une autre molécule d'acétate de vinyle au vu des proportions en produits de mono et de di-addition isolés. Des adduits plus lourds se sont d'ailleurs certainement formés, mais en trop faible quantité pour pouvoir être détectés.

Ainsi le xanthate tertiaire **TS01** permet d'introduire rapidement et de manière efficace un centre quaternaire au sein d'une molécule. Il est dès lors devenu un réactif couramment employé au laboratoire.⁹²

II.2. Cas du 3,3-diméthylbuténal

Nous avons songé que, de la même façon, il serait intéressant d'introduire de manière intramoléculaire une fonction aldéhyde et un *gem*-diméthyle grâce à un xanthate de type **X01** (Figure III-101).

⁹² Voir par exemple : Ouvry, G., Zard, S. Z. *Synlett* **2003**, 1627. Moutrille, C., Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4631. Briggs, M.E., El Qacemi, M., Kalai, C., Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6017.

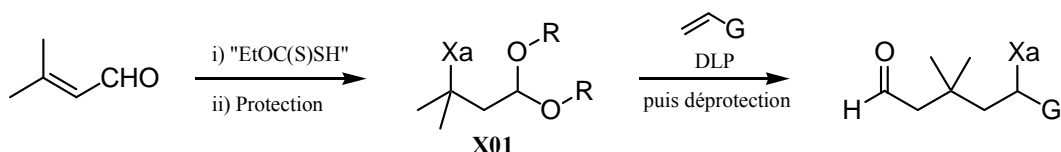


Figure III-101 incorporation d'un aldéhyde

II.2.1. Préparation du précurseur radicalaire **III-04**

Le cas des aldéhydes insaturés n'avait pas été abordé lors des travaux de Kreutzkamp. Il a par conséquent fallu vérifier, dans un premier temps, la compatibilité des conditions opératoires développées avec la fonction aldéhyde.

Nous avons d'abord tenté de préparer le xanthate **III-03** selon le mode opératoire utilisé lors de la synthèse de **TS01**. Le sénécialdéhyde a ainsi été placé en présence de 10 équivalents de TFA dans du dichlorométhane à 0°C, puis 3 équivalents de sel de xanthate ont été additionnés au mélange brun résultant. Après 2 heures à 0°C, une CCM indiquait la disparition totale de l'aldéhyde initial et la formation de produits moins polaires. Néanmoins après examen des spectres RMN ^1H , il s'est avéré qu'aucune fonction xanthate n'était présente dans le brut réactionnel.

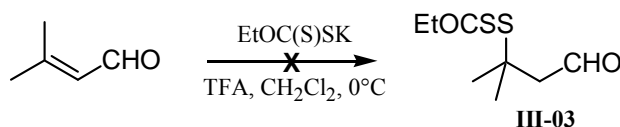


Figure III-102 échec avec l'acide trifluoroacétique

Il était alors peut-être plus sage de se tourner vers les conditions initiales, plus douces, en utilisant l'acide acétique. Nous avons cette fois procédé de manière inverse, par addition de l'oléfine à un mélange de sel de xanthate, d'acide acétique et de dichlorométhane. Dans ces conditions, l'adduit de Michael désiré est obtenu de manière quantitative après deux heures sous agitation à 0°C. Celui-ci a alors été directement protégé sous forme de diéthylacétal par réaction avec le triorthoformiate d'éthyle dans l'éthanol, en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Le xanthate **III-04** a pu être isolé après chromatographie avec un rendement global de 72 % pour les deux étapes.

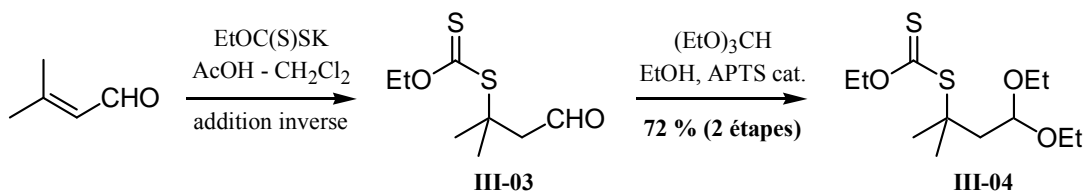


Figure III-103 préparation du xanthate **III-04**

II.2.2. Essai d'addition intermoléculaire

Le xanthate **III-04** a été placé dans les conditions radicalaires habituelles, en utilisant l'acétate d'allyle comme oléfine en excès. Après quelques heures de reflux, nous avons pu

constater la disparition totale du xanthate de départ (CCM) et une coloration brune du mélange réactionnel, vraisemblablement due à une β -élimination d'acide xanthique. Le problème semblant venir d'une déprotection prématurée de l'acétal, la réaction a été relancée en présence d'une quantité substoechiométrique de 2,6-lutidine afin de neutraliser les traces d'acide laurique libéré au cours de la réaction. Néanmoins, et ce malgré l'utilisation de dichloroéthane anhydre, nous avons également observé une dégradation après 8 heures de reflux, sans pouvoir isoler aucun adduit radicalaire. Il nous a fallu alors envisager l'utilisation d'un groupe protecteur plus résistant dans les conditions de la réaction radicalaire.

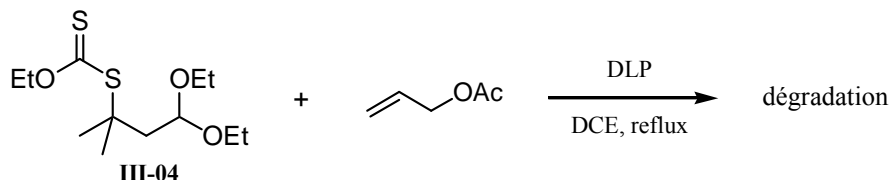


Figure III-104 essai d'addition radicalaire de III-04

Nous nous sommes alors tournés vers la formation d'un dioxolane, bien qu'ayant quelques doutes quant à la stabilité des adduits de Michael vis-à-vis des conditions de sa formation.

II.2.3. Protection par un dioxolane : synthèse et additions radicalaires

Disposant d'une quantité importante du xanthate **III-05** (Figure III-105), un essai de protection a d'abord effectué sur ce dernier au reflux du benzène, en présence d'un léger excès d'éthylène glycol et d'une quantité catalytique d'acide camphresulfonique, l'eau étant éliminée par entraînement azéotropique. Après deux heures de reflux, une CCM indiquait la formation d'un produit moins polaire et la disparition totale de **III-05**. Une simple filtration sur gel de silice a alors fourni le xanthate **III-06** avec un excellent rendement.

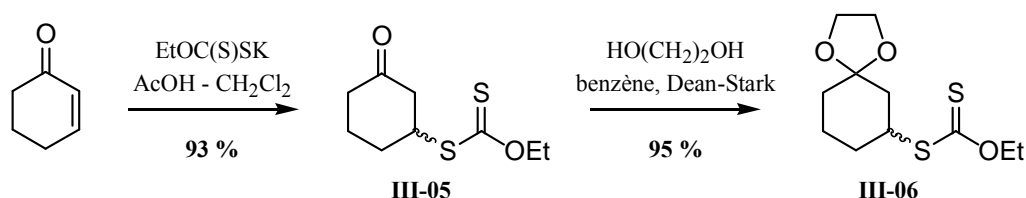


Figure III-105 essai de transformation d'un adduit en dioxolane

En appliquant les mêmes conditions réactionnelles à l'adduit de Michael **III-03**, nous avons pu isoler le xanthate protégé **III-07** avec un rendement global quasi-quantitatif, après deux heures au reflux, indifféremment dans le benzène ou le cyclohexane.

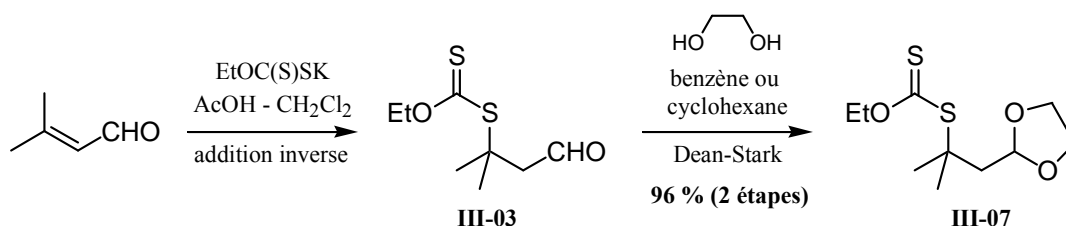
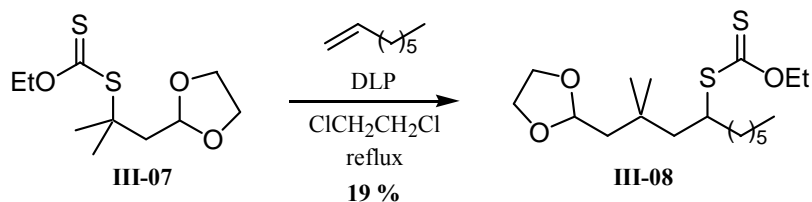


Figure III-106 essai de protection et préparation de III-07

La stabilité thermique de ce nouveau précurseur radicalaire étant démontrée par la même occasion, il ne restait plus qu'à réaliser un essai d'addition sur une oléfine externe.

Le xanthate **III-07** a été placé au reflux du dichloroéthane, en présence d'un excès de 1-octène, puis du peroxyde de lauroyle a été ajouté périodiquement. La réaction a été arrêtée après ajout de 35 mol% de DLP (16 heures de reflux), alors qu'une CCM indiquait la quasi disparition du xanthate de départ mais la formation de nombreux produits. L'adduit désiré **III-08** a néanmoins pu être isolé avec un rendement faible (19 %). Nous n'avons pas cherché à identifier les autres produits. L'examen de leurs spectres RMN ^1H permet toutefois d'affirmer qu'aucun ne contenait de fonction xanthate.

Figure III-107 essai d'addition de **III-07**

Ce résultat ne peut être attribué à la nature du radical tertiaire formé car celui-ci est structuellement très proche de celui généré à partir de **TS01** et la chaîne radicalaire devrait être d'une efficacité équivalente. Nous pensons que le problème vient plutôt de l'hydrogène activé situé au pied des deux atomes d'oxygène du dioxolane. En effet, celui-ci pourrait être aisément arraché par le radical issu de l'étape d'addition et donner un radical stabilisé qui ne propage pas la chaîne radicalaire.

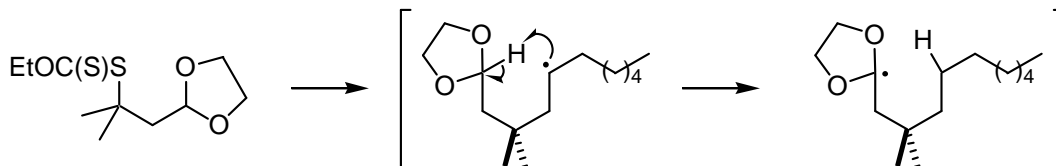


Figure III-108 un transfert d'hydrogène gênant ?

Les transferts [1,5] d'hydrogène sont relativement fréquents en chimie radicalaire.⁹³ Dans notre cas, celui-ci est favorisé à la fois par la fragilité de la liaison C-H et par l'effet Thorpe-Ingold dû à la présence du *gem*-diméthyle en position 3.

Afin de vérifier cette hypothèse, l'addition du xanthate **III-07** sur la *N,N*-diallyltosylamine a été tentée. La deuxième addition, qui est une cyclisation de type 5-*exo*, devrait être suffisamment rapide pour concurrencer l'arrachement d'hydrogène supposé (Figure III-109). Après 15 heures de reflux et l'ajout de 30 mol% de DLP, nous avons pu observer la disparition totale de l'oléfine de départ et la formation d'une seule tâche, plus polaire, par CCM.

⁹³ Pour une revue récente, voir Feray, L., Kuznetsov, N., Renaud, P. in *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud P., Sibi M. P., Eds, Wiley-VCH, 2001, vol. 2, 246.

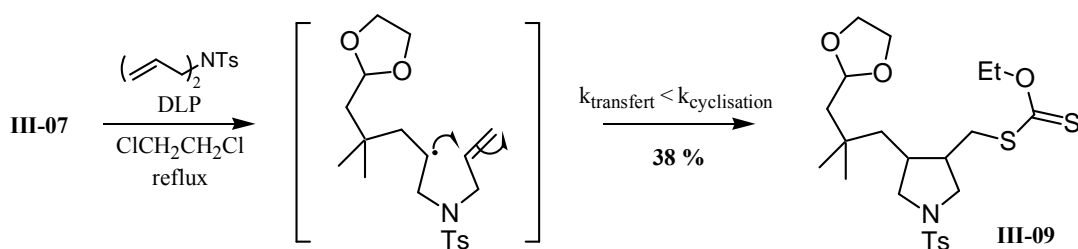
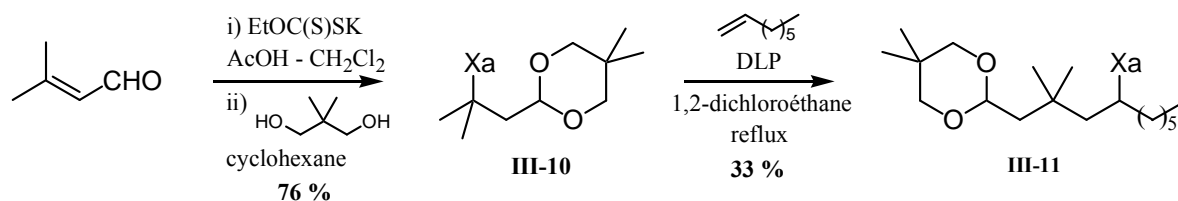


Figure III-109 séquence addition / cyclisation

Après chromatographie, nous avons récupéré la pyrrolidine attendue **III-09** avec un rendement de 38 %. Ce résultat semble confirmer qu'un transfert 1,5 d'hydrogène rend l'addition intermoléculaire inefficace.

Afin d'empêcher cette réaction parasite, nous avons tenté de modifier la géométrie du système en changeant le groupement protecteur. L'acétal dérivé du 2,2-diméthyl-1,3-propanediol a ainsi été préparé selon le même mode opératoire que celui mis en oeuvre pour la synthèse de **III-07**. Le xanthate correspondant **III-10** a été obtenu avec un rendement de 76 % sur les deux étapes.

Figure III-110 préparation et addition intermoléculaire de **III-10**

Nous avons immédiatement engagé le xanthate dans l'étape d'addition intermoléculaire sur le oct-1-ène. Une fois encore la réaction a conduit à la formation de nombreux produits, laissant supposer que l'arrachement d'hydrogène domine toujours le processus, bien que dans ce cas l'adduit **III-11** soit obtenu avec un rendement supérieur à celui de **III-08**.

Nous n'avons alors pas souhaité poursuivre nos efforts pour ce cas particulier⁹⁴ et avons plutôt tenté d'étendre notre méthode à d'autres types d'accepteurs de Michael.

II.3. Limitations de la méthode

Après avoir effectué avec succès l'addition d'acide xanthique sur des énones et sur le sénécialdéhyde, nous avons souhaité étendre ces résultats au cas des esters et des amides insaturés, qui sont toutefois des accepteurs de Michael moins réactifs.

⁹⁴ Depuis nos travaux, il a été mis au point au laboratoire la synthèse et l'utilisation d'un xanthate dérivé du 1,3-dithiane pour l'incorporation par voie radicalaire d'une fonction aldéhyde masquée (De Greef, M. and Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7781).

Le diméthylacrylate d'éthyle a ainsi été placé dans les conditions d'addition conjuguée de l'acide xanthique précédemment décrites, dans un mélange d'acide acétique et de dichlorométhane (Figure III-111, R = H). La réaction n'a pas semblé évoluer après 18 h sous agitation à 0°C, et l'ester de départ a effectivement été récupéré intact après traitement. L'utilisation du TFA n'a pas non plus conduit au produit désiré, de même que l'adjonction d'un deuxième groupement éthoxycarbonyl (R = CO₂Et) en position α, confirmant nos craintes quant à la moindre réactivité des esters α,β-insaturés.

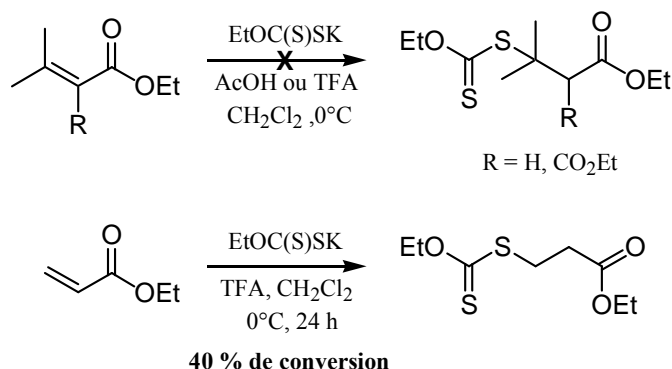


Figure III-111 essais d'addition conjuguée sur les esters α,β-insaturés

La réaction a été relancée dans le cas du simple acrylate d'éthyle et nous avons pu cette fois observer une conversion de 40 % en xanthate adduit après 24 h. Nous ne pourrions donc vraisemblablement pas préparer de xanthates tertiaires en β d'esters par cette voie.

Le cas des amides a alors été abordé, en faisant réagir le diméthylacrylamide et le *N*-méthyldiméthylacrylamide dans les conditions précédentes. Là encore, aucun produit d'addition conjuguée n'a été observé.

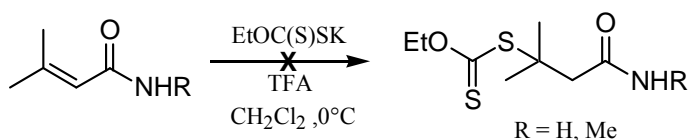


Figure III-112 essais sur les amides α,β-insaturés

Néanmoins nous montrerons au cours du chapitre IV que l'addition conjuguée sur les amides insaturés β-substitués peut être réalisée en acylant provisoirement l'atome d'azote.

III. Accès aux squelettes hydrindanes et décalines par cyclisation radicalaire

Introduction

Nous avons montré au cours du paragraphe précédent que la formation de xanthates tertiaires par addition conjuguée permettait de créer facilement des centres quaternaires par addition radicalaire intermoléculaire. De façon complémentaire, nous avons utilisé notre méthode pour construire des structures bicycliques en mettant en œuvre une addition radicalaire intramoléculaire sur une oléfine. La formation de cycles à cinq et six chaînons a ainsi pu être réalisée par des cyclisations procédant selon des mécanismes du type 5-*exo* et 6-*exo*, respectivement, sur des cyclohexènes diversement substitués.

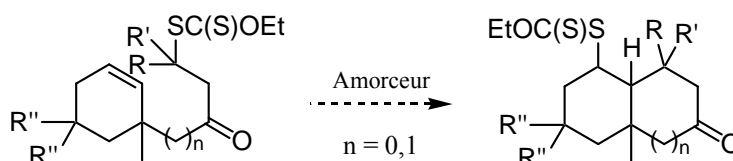


Figure III-113 cyclisations envisagées

Les squelettes ainsi formés sont présents dans de nombreux produits naturels, nous pouvons à titre d'exemple citer la coronatine qui contient un bicyclo[4.3.0]nonane ou la stémadinone qui contient un système *trans*-décaline, que l'on retrouve aussi dans les stéroïdes.

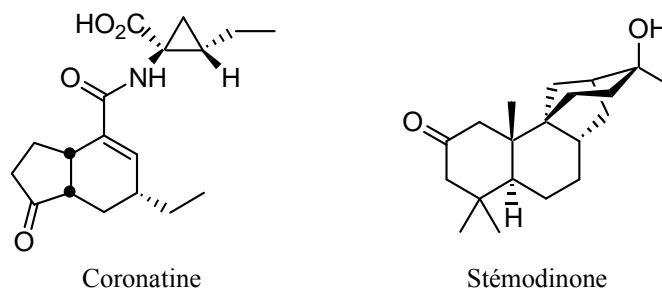


Figure III-114 produits naturels dérivés de bicycles [4.3.0]nonane ou [4.4.0]décane

Plusieurs approches radicalaires des systèmes bicyclo[4.3.0]nonanes mettant en jeu une cyclisation sur un dérivé du cyclohexène ont été décrites dans la littérature. Curran et ses collaborateurs ont par exemple formé ce type de systèmes de cette manière avec de bons rendements, en utilisant l'hydruure de tributylétain, lors de leur étude des cyclisations radicalaires diastéréotopiques⁹⁵ (Figure III-115).

⁹⁵ Curran, D. P., Qi, H., De Mello, N. C., Lin, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8430.

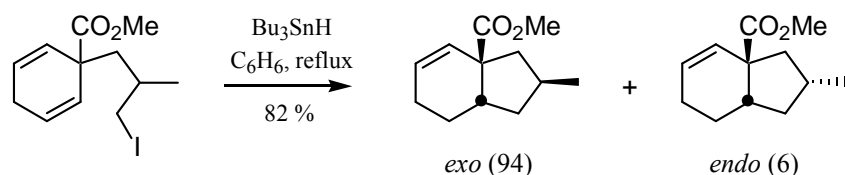


Figure III-115 travaux de Curran

On peut également citer l'approche élégante de ce type de squelette par l'équipe de Rawal,⁹⁶ qui met en jeu la fragmentation radicalaire d'un époxyde suivie d'un transfert [1,5] d'hydrogène et d'une cyclisation de type 5-*exo*-trig.

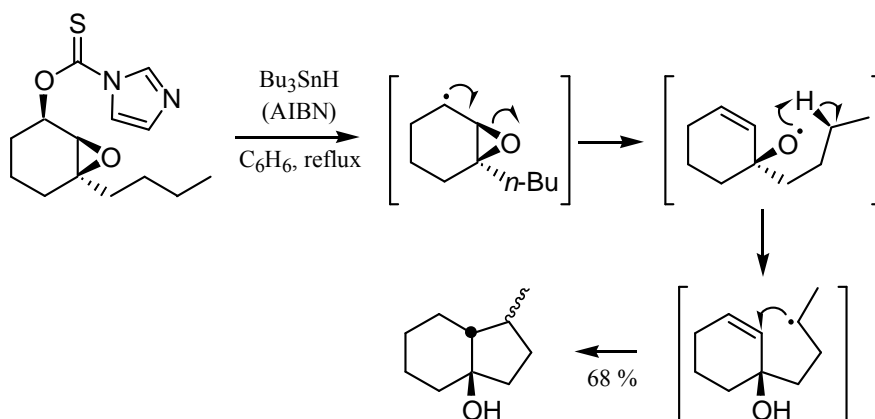


Figure III-116 travaux de Rawal

Dans les deux exemples précédents, nous noterons que la jonction de cycle formée est exclusivement de stéréochimie *cis*.

En revanche, dans le cas des systèmes carbonés, aucune étude des possibilités d'accès au système décaline par cyclisation 6-*exo* sur un cyclohexène n'a été à notre connaissance rapportée. Néanmoins un travail relativement proche de Stork décrit la mise en œuvre de ce type de cyclisation pour la synthèse de pipéridones.⁹⁷ L'utilisation de l'hydruire de tributylétain est dans ce cas limitée du fait de la proportion importante de produit réduit obtenu, et ce malgré l'addition très lente du stannane, en raison de la relative lenteur du processus de cyclisation attribuée à la présence de rotamères. L'utilisation de l'hydruire de triphénylgermanium, plus lent à réagir, a permis dans ce cas d'obtenir sélectivement le produit cyclisé avec un très bon rendement (Figure III-117).

⁹⁶ Rawal, V. H., Newton, R. C., Krishnamurthy, V. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5181.

⁹⁷ Stork, G., Mah, R. *Heterocycles* **1989**, 28, 723.

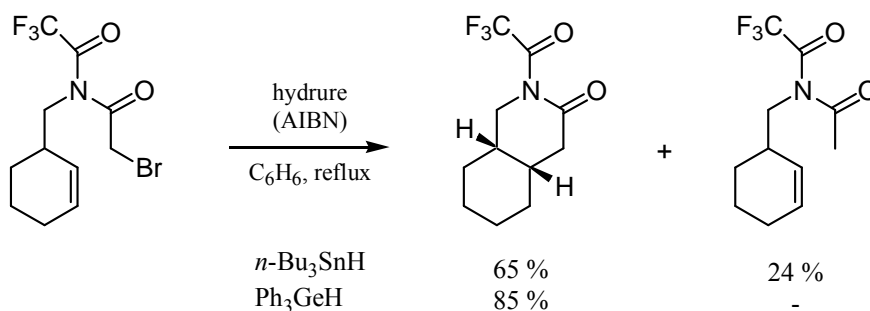


Figure III-117 cyclisation 6-exo sur un cyclohexène

Au laboratoire, une méthode semblable, basée sur la chimie des xanthates, a été développée au cours de la synthèse des squelettes des alcaloïdes de type protoberberine et yohimbine.⁹⁸

Dans ce cas la chimie radicalaire par transfert de xanthate prouve de nouveau son efficacité : en effet, outre l'absence de métaux lourds, elle permet de contourner le problème de réduction prématurée du radical rencontré par Stork, donnant là encore le produit de jonction de cycle *cis* avec un bon rendement.

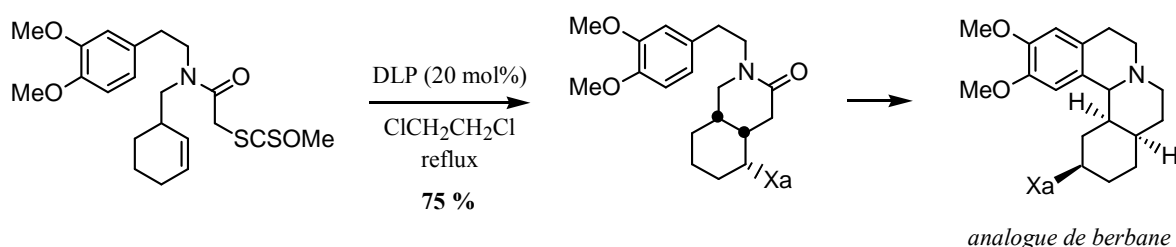


Figure III-118 travaux de T. Kaoudi et L. Miranda

III.1. Préparation des précurseurs

Afin de pouvoir modifier aisément la nature de la chaîne carbonée en α du radical, les énones ont été préparées par condensation de type Wadsworth-Horner-Emmons (WHE) à partir des cétophosphonates de méthyle correspondants, selon le schéma ci-après (Figure III-119). Une fois les énones formées, l'addition conjuguée d'acide xanthique conduit directement aux xanthates précurseurs désirés.

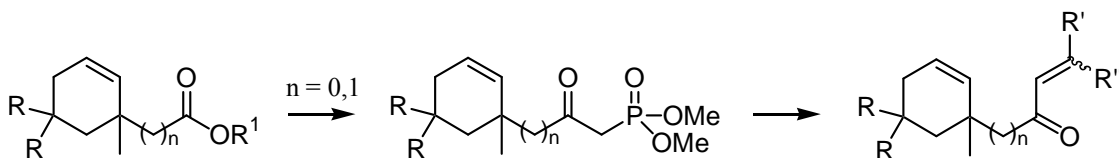
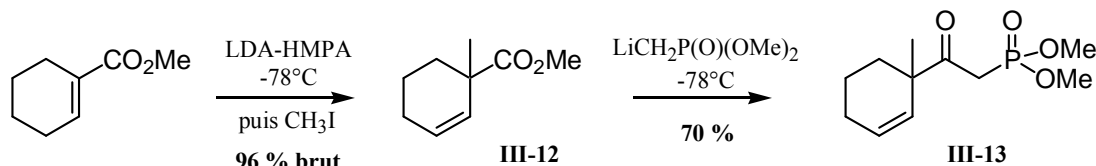


Figure III-119 accès général aux précurseurs

⁹⁸ Kaoudi, T., Miranda, L. D., Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3125.

III.1.1. Accès au squelette hydrindane

Le 1-cyclohexèncarboxylate de méthyle commercial mis en présence du complexe LDA-HMPA dans le THF à -78°C ⁹⁹ a généré un anion conjugué, ensuite alkylé au pied du carboxylate par l'iodure de méthyle. En raison de sa volatilité, l'ester α -méthylé **III-12** a directement été engagé dans l'étape suivante. Le cétophosphonate **III-13** a ainsi été préparé par réaction de **III-12** avec un excès de l'anion lithié dérivé du méthylphosphonate de diméthyle,¹⁰⁰ à -78°C dans le THF.

Figure III-120 formation du cétophosphonate **III-13**

On peut remarquer qu'au cours de l'avancement de la réaction, le produit obtenu est constamment sous la forme d'un énolate lithié. Cela permet d'éviter une attaque de la cétone par un second équivalent d'anion méthylènéphosphonate qui conduirait à la formation d'un alcool tertiaire. Le produit **III-13** a ainsi été isolé avec un rendement global de 67 % sur les deux étapes.

Le cétophosphonate a ensuite été condensé sur l'isobutyraldéhyde et le benzaldéhyde par oléfination d'Horner-Emmons. Une fois l'anion formé par action de l'hydruide de sodium sur **III-13**, les énones respectives **III-14** et **III-15** ont pu être obtenues.

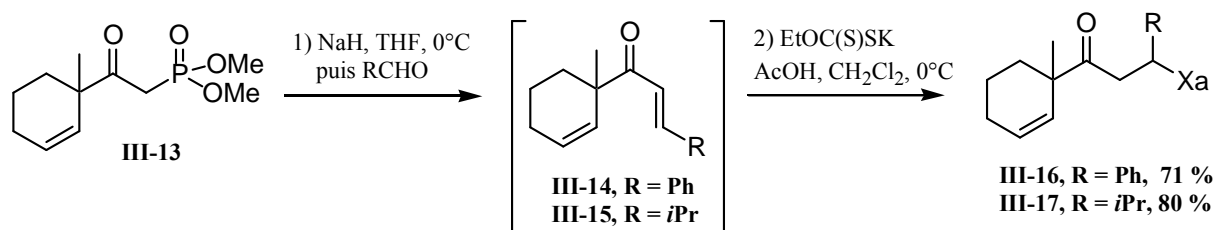


Figure III-121 obtention des précurseurs radicalaires

Ces dernières ont été mises sans purification en présence d'acide xanthique, généré à partir de sel de xanthate et d'acide acétique, pour donner avec de bons rendements les adduits de Michael **III-16** et **III-17** désirés, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

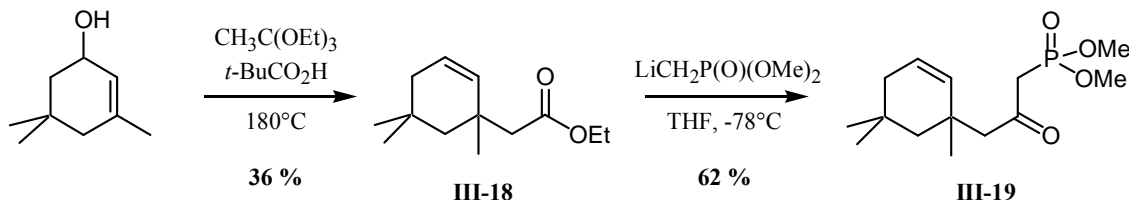
⁹⁹ Hermann, J. L., Kieczkowski, G. R., Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2433.

La présence du HMPA permet, en formant un complexe avec l'amidure de lithium, d'éviter une addition conjuguée rapide de celui-ci sur la double liaison électrophile. Les auteurs ont montré qu'en l'absence d'HMPA, l'adduit de Michael est obtenu *quasi* quantitativement après quelques minutes, même en travaillant à -110°C .

¹⁰⁰ Corey, E. J., Kwatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5654.

III.1.2. Accès au système décaline

Les précurseurs radicalaires **III-20**, **III-21** et **III-22** (Figure III-124) ont été préparés selon la même stratégie en partant du phosphonate **III-19**, lui-même dérivé de l'ester **III-18** issu du réarrangement de Johnson-Claissen¹⁰¹ de l'isophorol commercial.

Figure III-122 préparation du phosphonate **III-19**

Après 72 h de chauffage en présence de triorthoacétate d'éthyle et d'acide pivaloïque, l'ester réarrangé **III-18** n'est isolé qu'avec un rendement de 36 %, comparable à celui de la littérature.¹⁰²

L'étude de l'état de transition généralement proposé pour ce réarrangement impose à l'oxygène allylique d'être en position quasi-axiale, induisant une forte gêne stérique avec le groupe *gem*-diméthyle porté par le cycle. Cette interaction diaxiale défavorable oblige vraisemblablement l'état de transition à se présenter sous forme bateau.

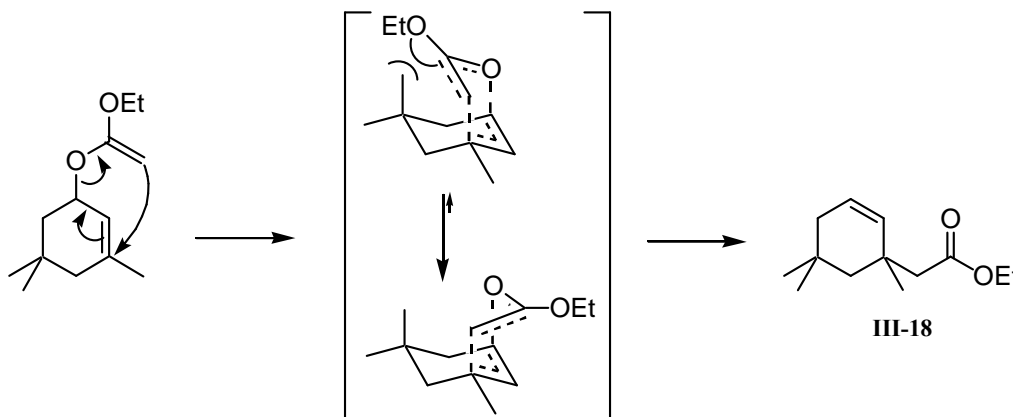


Figure III-123 une géométrie défavorable

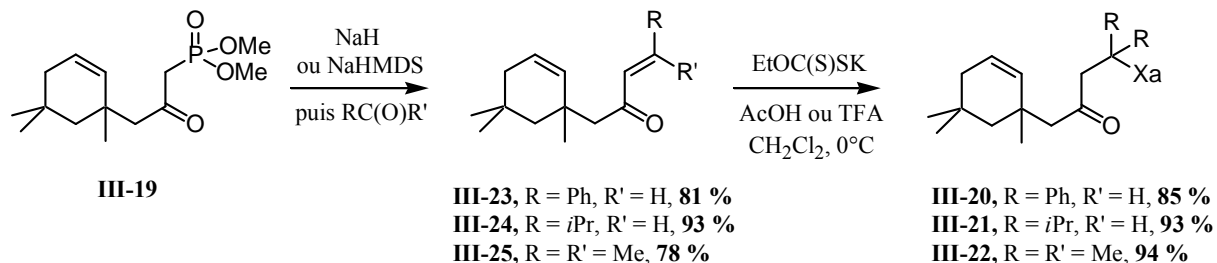
Ces considérations expliquent la difficulté de la transposition dans le cas du dérivé de l'isophorol. Nous avons ainsi pu récupérer lors de la purification une quantité importante d'un produit non réarrangé, qui n'est autre que l'acétate d'isophorol.

Le phosphonate **III-19** a ensuite été obtenu, comme précédemment, par réaction de l'ester **III-18** avec un excès de l'anion lithié du triméthylphosphonate, à -78°C dans le THF. Celui-ci a ensuite été condensé dans les conditions de WHE avec divers composés carbonylés pour

¹⁰¹ Johnson, W. S., Werthemann, L., Barlett, W. R., Brocksom, T. J., Li, T., Faulkner, D. J., Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741.

¹⁰² Jones, G. B., Huber, R. S., Chan, S. *Tetrahedron* **1993**, 43, 369.

conduire aux énones **III-23**, **III-24** et **III-25** avec de bons rendements. Dans le cas de la formation de **III-25**, il a été nécessaire d'utiliser un grand excès d'acétone et de remplacer l'hydruure de sodium par de l'hexaméthylidisilazane de sodium (NaHMDS). Dans ce cas le produit est obtenu après 48h sous agitation à température ambiante avec un rendement de 78 %, contre 55 % en mettant en oeuvre les conditions précédentes.

Figure III-124 synthèse des précurseurs de cyclisation 6-*exo*

L'addition conjuguée d'acide xanthique sur les énones purifiées s'effectue avec de très bons rendements, en particulier dans le cas de **III-22** pour lequel l'acide acétique a été remplacé par l'acide trifluoroacétique.

Ces précurseurs de cyclisation étant à présent en notre possession, il ne nous restait plus qu'à les placer dans des conditions radicalaires pour tester leur comportement.

III.2. Essais de cyclisation

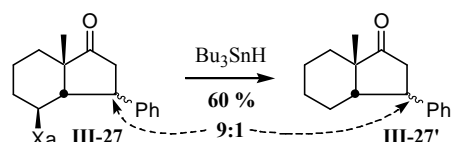
Les réactions de cyclisation ont été effectuées dans le 1,2-dichloroéthane au reflux, en présence d'une quantité substoechiométrique de peroxyde de lauroyle (DLP) et à une concentration en précurseur de 0,1 mol/l.

III.2.1. Accès au squelette hydrindane

Après ajout de 25 mol% de DLP, une CCM indiquait la disparition du précurseur et la formation d'un produit plus polaire. Dans le cas de la formation du bicyclic **III-26**, il était en outre possible de détecter, après révélation à l'aide d'une solution d'anisaldéhyde, la présence de deux sous-produits non visibles en UV. Ceux-ci ne correspondaient pas à l'énone résultant d'une β -élimination ni au précurseur réduit et n'ont pas été identifiés.

Les cyclisations se font avec un bon contrôle de la stéréochimie, notamment au niveau de la jonction de cycle, exclusivement *cis*, et de la position du groupement adjacent au carbone portant le radical initial. Ainsi nous avons obtenu des mélanges (9 : 1) de diastéréoisomères en faveur de l'isomère *exo* au niveau de ce carbone, la fonction xanthate étant quant à elle transférée en position *exo* exclusivement¹⁰³ (Figure III-125).

¹⁰³ Ceci a été vérifié par réduction de la fonction xanthate avec de l'hydruure de tributylétain. Le bicyclic **III-27'** obtenu est bien sous la forme du même mélange de diastéréoisomères.



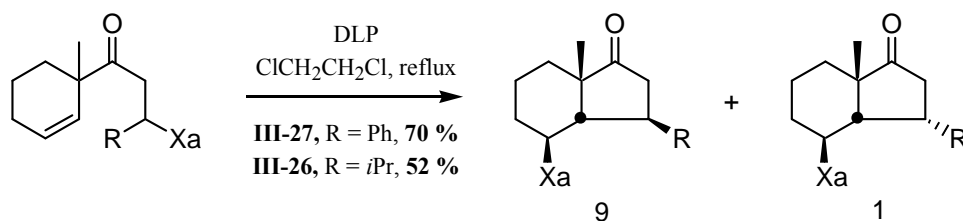


Figure III-125 cyclisations en mode 5-exo

Les stéréochimies relatives ont été attribuées grâce à des expériences nOeSY. Ces résultats ont été confirmés dans le cas de **III-27** en effectuant des expériences nOe différentielles, dont les spectres sont plus lisibles. Les principaux effets observés sont représentés à la figure suivante.

Ces résultats sont en accord avec ce que prévoit le modèle de Beckwith-Houk¹⁰⁴ pour les cyclisations radicalaires sur une double liaison endocyclique.

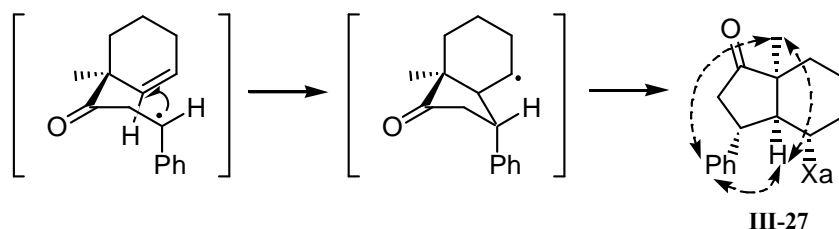


Figure III-126 *stéréochimie de la cyclisation*

Le rendement plus faible observé dans le cas de la formation de **III-26** semble imputable au mécanisme dégénéré d'addition par transfert de xanthate. En effet dans ce cas le radical secondaire issu de la cyclisation est sensiblement de même énergie que le radical initial en α de l'isopropyle, ce qui ne favorise pas la propagation de la chaîne radicalaire. En revanche dans le cas de **III-27**, le radical initial conjugué avec le phényle semble suffisamment stabilisé, en regard du simple radical secondaire adduit, pour assurer une propagation efficace.

III.2.2. Accès au système décaline

Comme nous l'avons précédemment souligné, peu d'exemples de cyclisation 6-*exo* sur un cyclohexène ont été décrits. Nos premiers essais se sont révélés infructueux.

En effet, après avoir placé le xanthate **III-20** au reflux du 1,2-dichloroéthane durant 16 h en présence de peroxyde de lauroyle (50 mol% au total), aucun changement notable n'a été constaté par analyse CCM (Figure III-127). Un examen attentif des spectres RMN ^1H du brut réactionnel a permis de détecter des traces de produit cyclisé à côté du produit de départ, très majoritaire, et d'un peu d'énone résultant de la β -élimination d'acide xanthique. En plaçant le

¹⁰⁴ (a) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925. (b) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959.

xanthate **III-21** dans les mêmes conditions, nous avons pu observer la même absence de cyclisation, le réactif de départ restant globalement intact après 16 h de reflux.

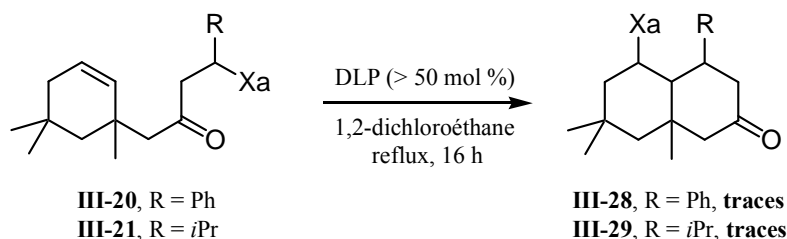


Figure III-127 essais de cyclisation de **III-20** et **III-21**

Nous avons alors souhaité modifier les conditions expérimentales en remplaçant le solvant par du chlorobenzène ($T_{\text{Eb}} = 130^\circ\text{C}$ sous P_{atm}) afin d'augmenter la température de réaction, l'amorçage se faisant alors avec le peroxyde de di-*tert*-butyle. Contrairement à nos espérances, aucun produit de cyclisation de **III-21** n'a été formé, nous n'avons constaté qu'une dégradation totale du substrat de départ par β -élimination après 6 h de reflux, l'acide xanthique alors libéré inhibant par la même occasion les processus radicalaires.

Ces résultats illustrent la difficulté que présente cette addition intramoléculaire de type 6-*exo* sur un cyclohexène. Dans le cas des substrats de T. Kaoudi,⁹⁸ un atome d'azote est présent au sein de la chaîne externe portant le radical, cela modifiant sensiblement l'angle d'attaque sur la double liaison par rapport à nos précurseurs entièrement carbonés. L'autre différence notable est la stabilité relative des radicaux initiaux et cyclisés : dans un cas on part d'un radical électrophile stabilisé pour finir avec un simple radical cyclisé secondaire, tandis que dans l'autre les radicaux initial et cyclisé sont tous deux des radicaux secondaires et non stabilisés. Par ailleurs, dans le premier cas, le caractère électrophile du radical améliore la vitesse de cyclisation.

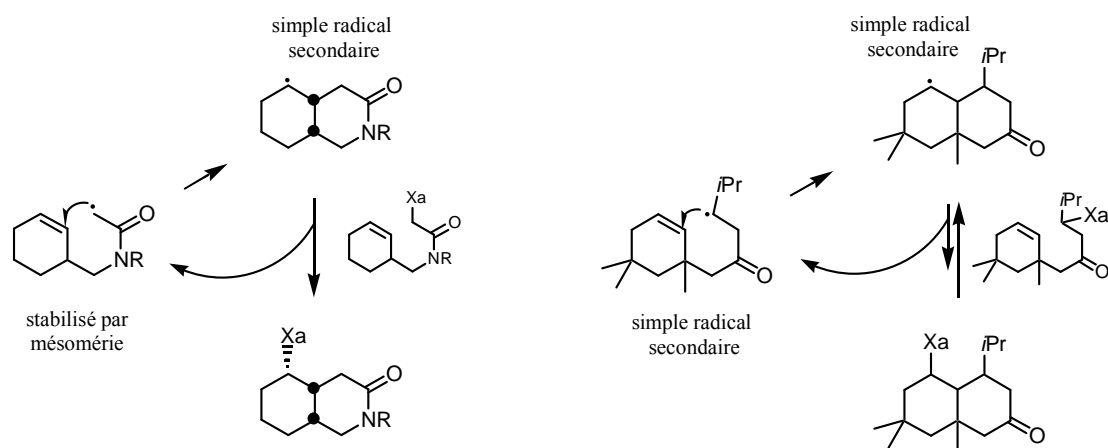
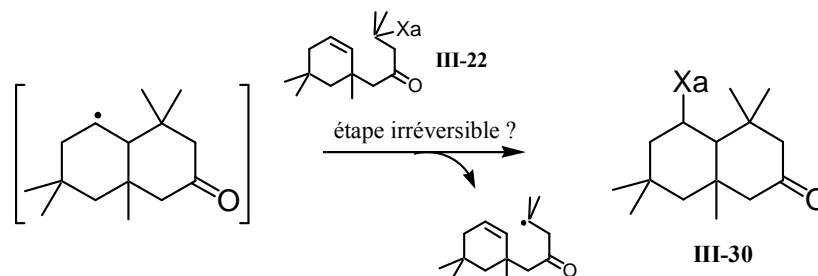


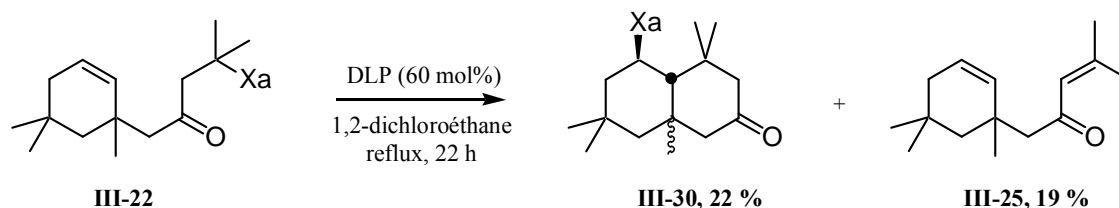
Figure III-128 comparaison de cyclisations en mode 6-*exo*

Ainsi dans le cas présent, le xanthate initial est constamment « auto-régénéré » puisque la cyclisation, lorsqu'elle a lieu, ne déplace pas suffisamment l'équilibre pour propager la chaîne. Cela permet cependant, lorsque les temps de réaction sont raisonnables, de récupérer une grande partie du substrat de départ là où l'hydru de tributylétain n'aurait fourni que le produit issu de la réduction du radical.

Les hypothèses que nous venons d'avancer ont pu être en partie vérifiées lors de l'utilisation du xanthate **III-22**. En effet dans ce cas, le radical initial est stabilisé par deux groupes méthyles, et nous avons vu précédemment que cette stabilisation était suffisante pour permettre une addition intermoléculaire sur des oléfines non activées. En outre, la présence de deux méthyles au pied du radical rend celui-ci plus nucléophile et la vitesse de cyclisation devrait s'en trouver de fait augmentée.

Figure III-129 *stabilités relatives des radicaux initiaux et cyclisés*

Le xanthate **III-22** a ainsi été placé au reflux du 1,2-dichloroéthane avant d'ajouter du peroxyde de lauroyle par portions de 2.5 mol% (60 mol% au total sur 22 heures). Nous avons alors pu recueillir après purification le xanthate cyclisé **III-30** avec un rendement de 22 % et sous la forme d'un seul diastéréoisomère, ainsi que l'énone **III-25** résultant d'une β -élimination à hauteur de 19 %.

Figure III-130 *un radical tertiaire à la rescousse (1)*

Comme nous l'avons déjà dit, la présence de ce produit éliminé indique que de l'acide xanthique s'est libéré dans le milieu en inhibant certainement les chaînes radicalaires. Cela a pour conséquence la prolongation inutile des temps de reflux, multipliant le risque de réactions secondaires et expliquant ainsi en partie le faible rendement observé.

Pour pallier ce problème, la réaction a été relancée dans les mêmes conditions, en ajoutant 10 mol% de peroxyde dès le départ afin de s'assurer que la réaction n'est pas totalement inhibée par les résidus de β -élimination, et en effectuant des ajouts de 5 mol% toutes les 90 minutes. En procédant ainsi, une CCM a indiqué la disparition totale de **III-22** après seulement 12 h de reflux. Nous avons pu alors isoler le produit désiré avec un rendement de 52 % en présence de 10 % de l'énone **III-25** (Figure III-131).

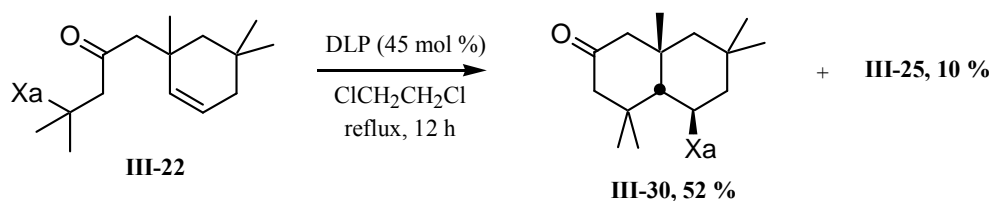


Figure III-131 un radical tertiaire à la rescousse (2)

La stéréochimie de la jonction de cycle n'a pu être déterminée avec certitude d'après les expériences RMN effectuées à cette fin. Par analogie avec les rares exemples de la littérature, nous pensons que la jonction de cycle était *cis*. Cette hypothèse a par la suite pu être confirmée à partir d'une analyse par diffraction des rayons X.¹⁰⁵

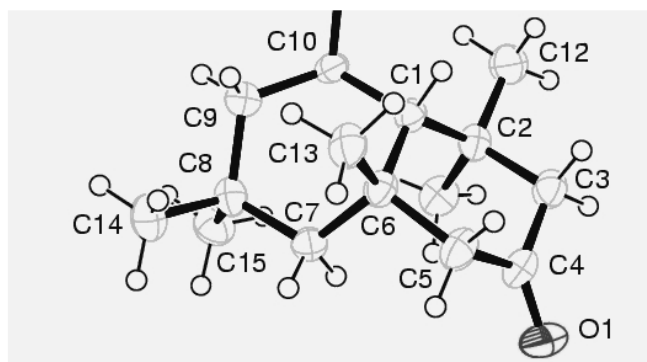


Figure III-132 Stéréochimie de la jonction de cycle C1-C6

III.3. Conclusion

Nous venons de montrer par ce dernier exemple qu'il était possible de former de manière assez efficace des systèmes *cis*-décالية, en utilisant une cyclisation radicalaire par transfert de xanthate sur des cyclohexènes. Cependant cette réaction requiert la présence d'un radical initial suffisamment stabilisé pour supplanter la relative lenteur de la cyclisation 6-*exo* sur ces systèmes. Le cas du radical au pied du *gem*-diméthyle est de plus particulièrement intéressant puisque nous retrouvons cet enchaînement d'atomes dans de nombreux terpènes, comme la stémadinone (Figure III-114). La stéréochimie de la jonction de cycle obtenue ne nous permet pas d'envisager l'application *directe* de cette méthodologie à la synthèse de molécules naturelles. Il est toutefois possible de corriger *a posteriori* cette stéréochimie en utilisant le groupe xanthate, qui peut par exemple être transformé en cétone.

Nous verrons au paragraphe suivant une approche plus conventionnelle de ces systèmes *trans*-décالية mettant à nouveau en jeu la cyclisation d'un xanthate tertiaire, mais cette fois sur une oléfine non cyclique.

¹⁰⁵ Voir en annexe.

IV. Construction de systèmes polycycliques par une cascade radicalaire

L'étude des cyclisations séquentielles de polyènes en présence d'agents électrophiles a conduit à une des réactions les plus spectaculaires de la chimie organique, largement appliquée dans le domaine de la synthèse de stéroïdes.

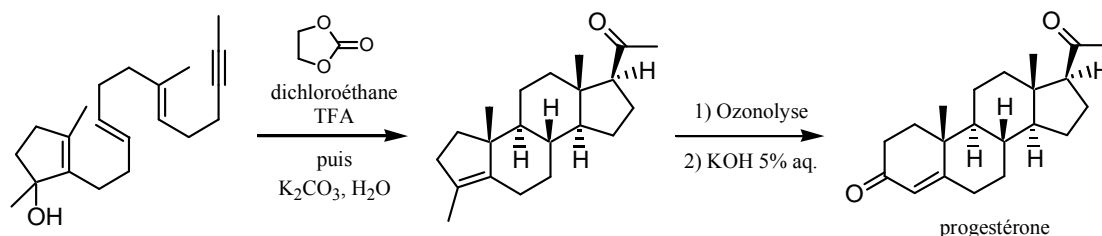


Figure III-133 synthèse de la progesterone via une polycyclisation cationique

Ces synthèses peuvent être comparées aux processus par lesquels les composés polycycliques s'assemblent dans la nature. L'exemple le plus frappant est sans doute la bioconversion de l'oxyde de squalène en lanostérol, un stéroïde. L'enzyme associée à cette transformation sert à la fois à induire la cyclisation mais aussi vraisemblablement à maintenir le substrat dans une conformation correspondant à la stéréochimie attendue du polycycle.

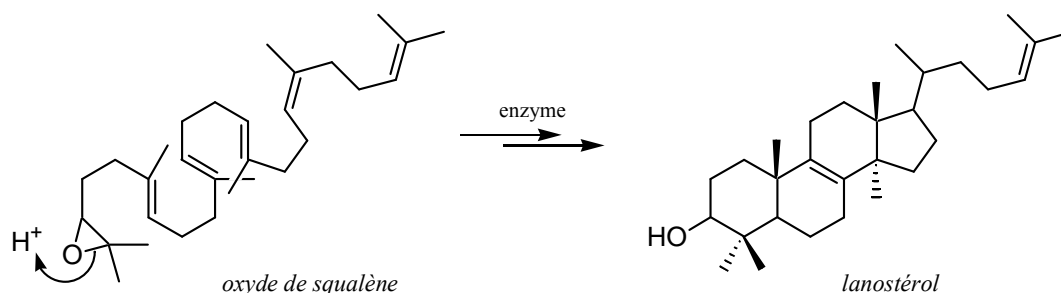


Figure III-134 conversion de l'oxyde de squalène en lanostérol

C'est au début des années soixantes que Breslow¹⁰⁶ a proposé pour la cyclisation oxydante du squalène un mécanisme différent, faisant intervenir des radicaux libres. Il a alors étudié la cyclisation de l'acétate de farnésyle en présence de peroxyde de benzoyle,¹⁰⁷ montrant qu'il se formait effectivement dans ces conditions des dérivés de *trans*-décaline, bien qu'avec d'assez faibles rendements.



Figure III-135 polycyclisation radicalaire : travaux de Breslow

¹⁰⁶ Breslow, R., Barrett, E., Mohacsi, E. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 1207.

¹⁰⁷ Breslow, R., Olin, S. S., Groves, J. T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 1837.

Quelques années plus tard, l'équipe de Julia a appliqué ce principe à la cyclisation de triènes, fournissant le système *trans*-décaline sous la forme d'un seul diastéréoisomère.¹⁰⁸

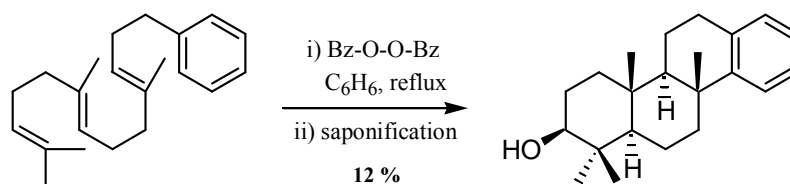


Figure III-136 : travaux de Julia

Ce n'est que plus récemment que Snider¹⁰⁹ et Zoretic¹¹⁰ se sont de nouveau intéressés à cette réaction, de manière indépendante, au cours de leurs études de la cyclisation radicalaire oxydante de β -cétoesters polyinsaturés induite par des dérivés de manganèse (III) et de cuivre (II). Les conditions relativement douces utilisées leur ont permis de préparer de nombreuses structures polycycliques à partir de polyènes fonctionnalisés.

La sélectivité observée au niveau des jonctions de cycle, exclusivement *trans*, s'explique par un état de transition de conformation chaise, par analogie avec les cascades carbocationiques.

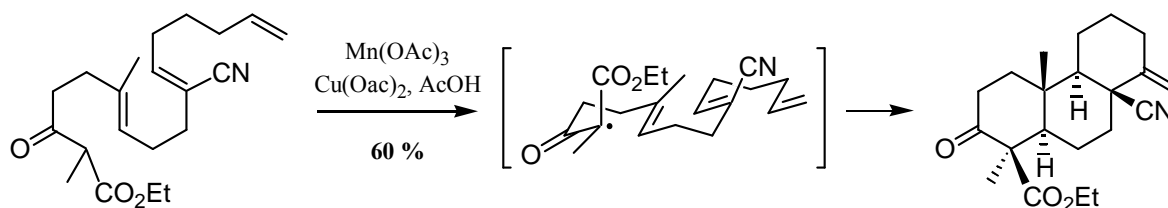


Figure III-137 utilisation de Mn(III)

Pattenden a également étudié la possibilité de former des squelettes de stéroïdes par cyclisations radicalaires successives en milieu réducteur, à partir d'esters phénylsélénés.¹¹¹ Les radicaux acyles ont en effet tendance, contrairement à leurs analogues alkyles, à réagir préférentiellement selon un mode 6-*endo*-trig conduisant aux cycles à 6 chaînons. Les réactions se font dans le benzène avec le système hydruure de tributylétain / AIBN et les polycycles désirés sont obtenus avec de bons rendements.

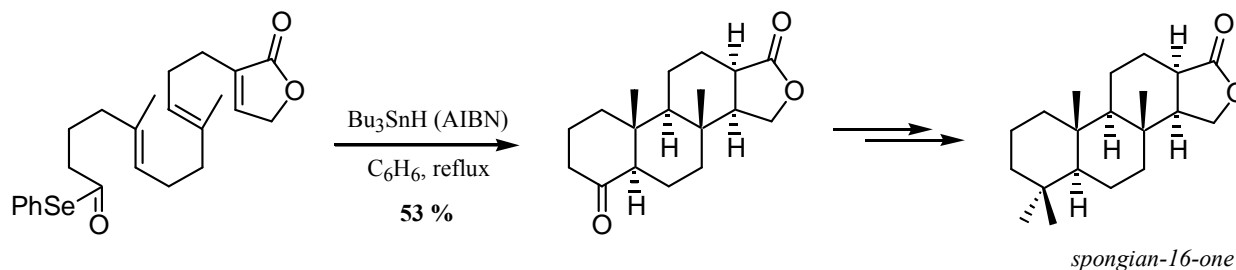


Figure III-138 cyclisations de radicaux acyles

¹⁰⁸ J. Y. Lallemand, M. Julia, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4464.

¹⁰⁹ Dombrowski, M. A., Kates, S. A., Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2759.

¹¹⁰ Zoretic, P. A., Wang, X., Caspar, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4819.

¹¹¹ L. Chen, G. B. Gill, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2593.

Ces différentes méthodes ont permis la synthèse diastéréosélective de plusieurs produits naturels complexes. Néanmoins ces synthèses nécessitent parfois une transformation du groupement fonctionnel qui sert à la formation du radical initial, le céto-ester dans un cas et la cétone dans l'autre, augmentant sensiblement le nombre d'étapes jusqu'au produit final. C'est par exemple le cas pour la synthèse de spongianes (Figure III-138) ou encore de l'oxyde de norlabdane représenté ci-après.

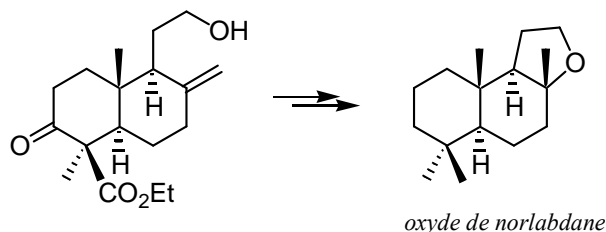


Figure III-139 un aménagement fonctionnel superflu ?

Une solution à ce problème pourrait être apportée par notre méthodologie. En effet nous avons déjà montré que la formation du xanthate tertiaire par addition conjuguée sur une énone diméthylée en position β s'effectue avec de bons rendements. Le radical généré ensuite permet d'assurer une chaîne radicalaire efficace pour la cyclisation, comme nous l'avons vu dans le cas de la formation de **III-30**.

IV.1. Objectifs

Nous souhaitons savoir s'il était possible de cycliser en cascade un radical tertiaire simple avec les même régio- et stéréo-sélectivités que dans les cas précédemment évoqués. Pour cela nous avons choisi d'effectuer nos essais sur une structure simple, en s'inspirant de travaux de Snider.¹¹²

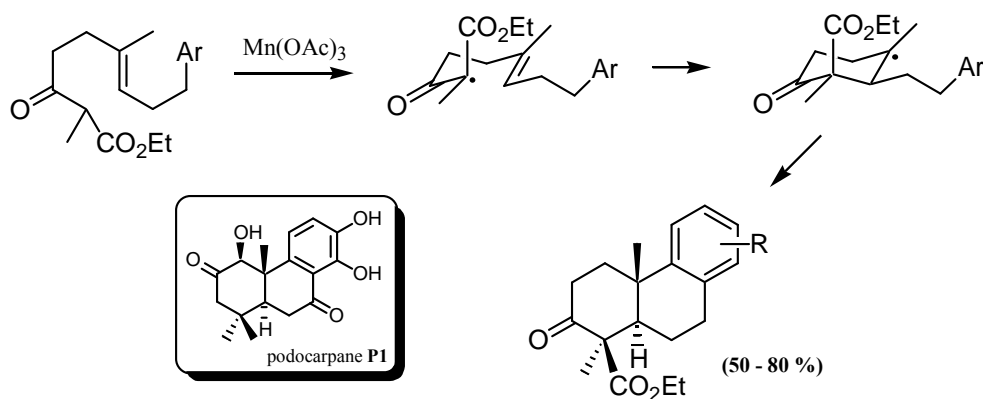


Figure III-140 travaux de Snider et structure de P1

En cas de succès, l'application de cette méthodologie à la synthèse du diterpénoïde de type podocarpane **P1**¹¹³ (Figure III-140) serait étudiée.

¹¹² (a) Snider, B. B., Kiselgof, J. Y. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10641. (b) Snider, B. B., Mohan, R. M., Kates, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3659.

¹¹³ Kuo, Y.-H., Chien, S.-C., Kuo, C.-C. *Planta Med.* **2002**, 68, 1020.

IV.2. Rétrosynthèse envisagée

Le précurseur radicalaire est formé par deux réactions de couplage successives. Dans un premier temps le bromure allylique **III-34**¹¹⁴ est synthétisé *via* une condensation de Horner-Emmons. Celui-ci est alors couplé au dithiane **III-31**¹¹⁵ dans les conditions de Corey-Seebach pour donner, après déprotection et addition conjuguée d'acide xanthique, le xanthate oléfinique **III-37** souhaité (Figure III-141).

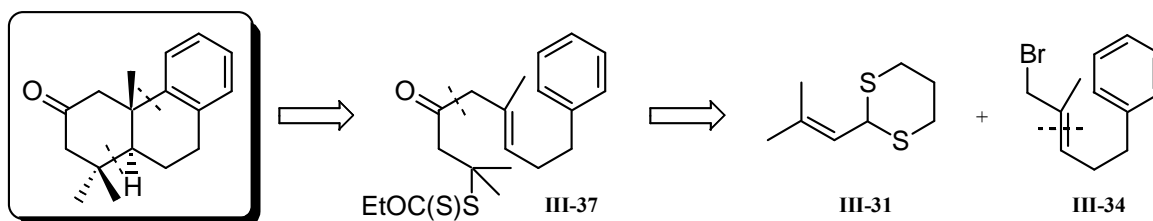


Figure III-141 rétrosynthèse

A l'instar des approches par transfert monoélectronique présentées précédemment, la présence du groupe méthyle sur la double liaison devrait ralentir suffisamment la cyclisation 5-*exo*-trig, d'autant que celle-ci créerait deux centres quaternaires adjacents, pour former le système décaline souhaité. Les études cinétiques des cyclisations radicalaires ont en effet montré que la présence d'un méthyle en position 5 ralentissait considérablement le processus, jusqu'à observer des constantes de vitesses du même ordre de grandeur.^{104a}

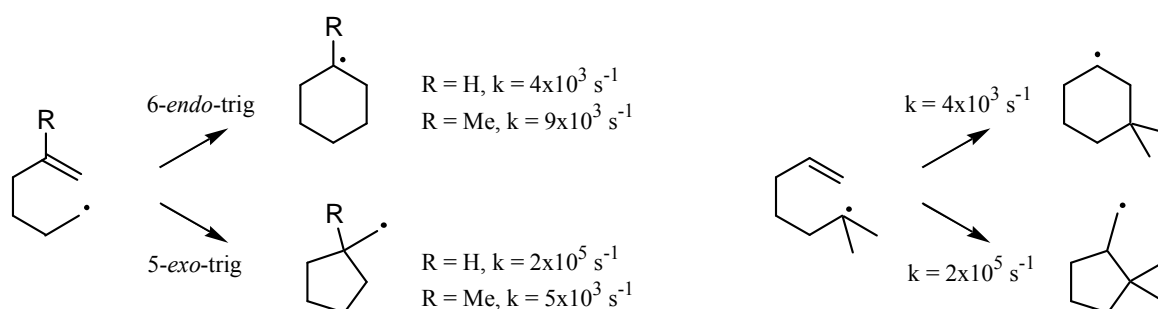


Figure III-142 influence de l'encombrement stérique sur la cyclisation

En revanche un encombrement raisonnable du radical cyclisant a peu d'influence sur la vitesse de cyclisation, mais le cas de la formation de deux centres quaternaires adjacents n'a semble-t-il pas été étudié sur le plan cinétique.

¹¹⁴ Browder, C. C., Marmsäter, F. P., West, F. G. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3033.

¹¹⁵ Poulter, C. D., Hughes, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3830.

IV.3. Formation du xanthate précurseur

IV.3.1. Préparation du composé **III-31**

Le 3-méthyl-2-buténal a été protégé sous forme de 1,3-dithiolane selon le mode opératoire décrit par Poulter et Hughes.²²

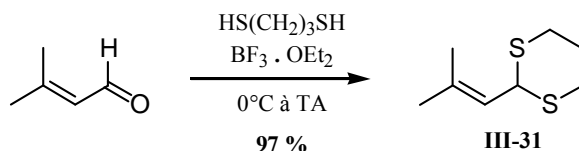


Figure III-143 formation du dithiane

La thioacétalisation est effectuée en milieu très concentré (18 mol.l⁻¹), en utilisant le complexe trifluorure de bore / éther diéthylique comme acide de Lewis. Après une heure d'agitation la réaction est terminée et on peut récupérer le produit désiré avec un excellent rendement après une simple filtration de l'huile brute sur gel de silice.

IV.3.2. Préparation du bromure allylique **III-34**

Dans un premier temps, l'ester **III-32** est formé par oléfination d'Horner-Emmons entre le dihydrocinnamaldéhyde et le 2-diéthylphosphonopropionate d'éthyle dans les conditions de Roush – Masamune.¹¹⁶ L'ester conjugué est obtenu avec un bon rendement sous la forme d'un mélange d'isomères, séparables par chromatographie sur gel de silice, dans un rapport (12 : 1) en faveur de l'isomère de géométrie *E* (Figure III-144).

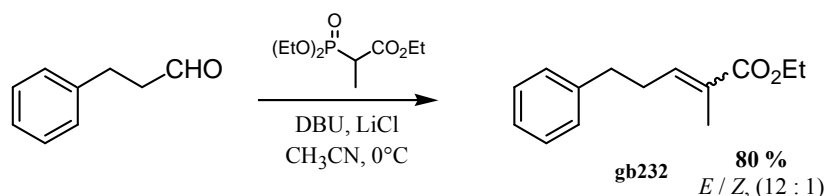


Figure III-144 formation de l'ester insaturé **III-32**

Après séparation, l'ester de géométrie *E* a été réduit par l'hydrure double de lithium et d'aluminium pour donner l'alcool allylique **III-33** avec un bon rendement, aucun produit issu de la réduction de la double liaison n'ayant été détecté. Néanmoins cet alcool, dont l'odeur citronnée est d'ailleurs caractéristique, est de manière surprenante assez volatil et nous avons constaté qu'il était préférable de l'engager sans purification dans l'étape suivante.

¹¹⁶ Blanchette, M. A., Choy, W., Davis, J. T., Essensfeld, A. P., Masamune, S., Roush, W. R., Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.

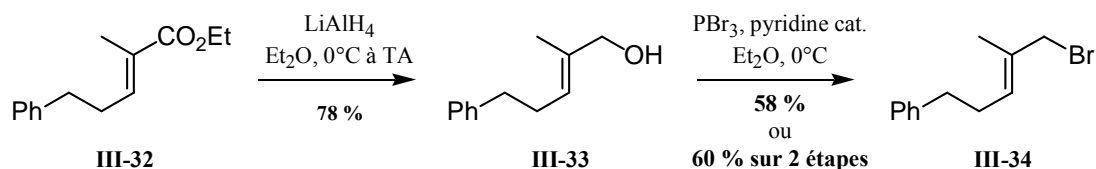


Figure III-145 accès au bromure allylique III-34

Le composé **III-33** a donc été placé dans l'éther en présence de tribromure de phosphore et d'une quantité catalytique de pyridine pour conduire au bromure allylique **III-34** avec un rendement de 60 % sur deux étapes. En isolant l'alcool par chromatographie avant l'étape de bromation, le rendement combiné n'est que de 45 %.

IV.3.3. Couplage des deux fragments

Nous avons formé dans un premier temps l'anion lithié dérivé du dithiane **III-31** par addition de *n*-butyllithium à -45°C . En laissant la température remonter à -20°C pendant une heure, la solution prend une coloration jaune vif attestant de la formation de l'anion. Un léger excès de bromure est alors ajouté à -78°C , provoquant une décoloration totale de la solution en quelques minutes.

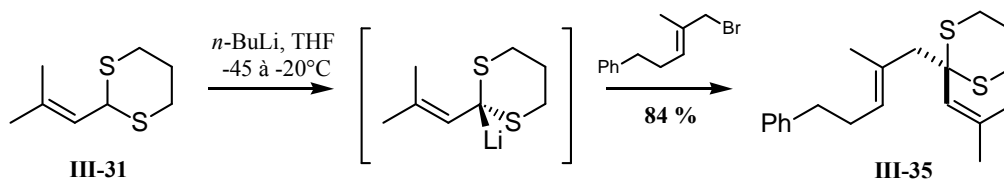


Figure III-146 alkylation du dithiane

La dioléfine désirée **III-35** est isolée avec un rendement de 84 %. Aucun composé issu d'une réaction $\text{S}_{\text{N}}2'$ sur le bromure allylique n'a été détecté par examen de la RMN ^1H du produit brut.

IV.3.4. Déprotection du dithiolane

La libération de la fonction cétone a posé plus de problèmes que prévu. Etant donné la simplicité fonctionnelle de notre dithiolane **III-35**, la seule véritable inquiétude concernait une possible reconjugaison *in situ* de la double liaison homoallylique après déprotection.

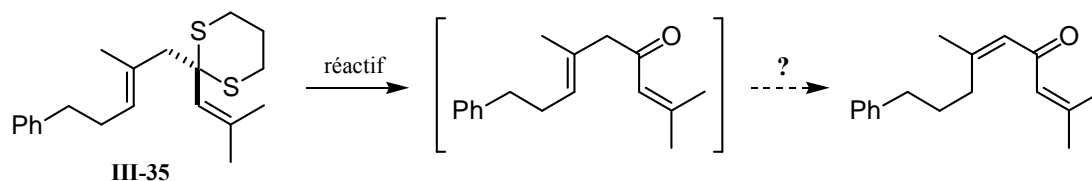


Figure III-147 une possible reconjugaison...

IV.3.4.1. Un aperçu "forcé" des méthodes

De nombreuses méthodes de déprotection des dithiocétals ont été développées ces dernières décennies en remplacement des sels de mercure d'utilisation répandue. Aucune de celles-ci n'est cependant universelle et il est généralement nécessaire pour chaque substrat de passer en revue plusieurs réactifs avant de trouver les conditions adéquates.

Le principe général de ces réactions repose sur l'attaque nucléophile d'un des atomes de soufre du dithiocétal sur le réactif pour former un ion sulfonium. Celui-ci est ensuite formellement substitué par un nucléophile présent dans le milieu, généralement aqueux ou alcoolique, pour conduire selon le cas au composé carbonylé ou à l'acétal correspondant.

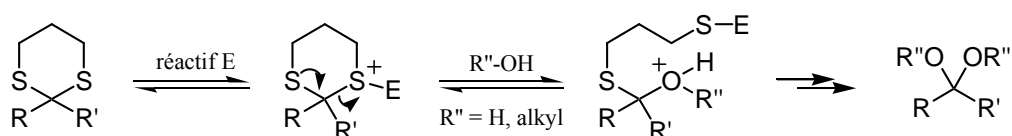


Figure III-148 déprotections : principe général

Lorsque Stork a développé l'utilisation du bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (BTI) comme moyen de déprotection des dithiolanes à la fin des années 80,¹¹⁷ les chimistes organiciens ont pensé avoir enfin à leur disposition le réactif universel tant attendu. Néanmoins, bien que le BTI soit sans aucun doute le réactif le plus utilisé aujourd'hui à cette fin, de nombreux substrats posent encore problème et de nouvelles méthodes sont sans cesse développées.¹¹⁸

Notre substrat ne présentant *a priori* aucune fonctionnalité fragile, nous avons dans un premier temps mis en œuvre une méthode à base de mercure utilisée par Pelizzoni *et al.*¹¹⁹ pour la synthèse d'un composé possédant également une double liaison homoallylique. En plaçant **III-35** en présence de chlorure mercurique et de carbonate de calcium au reflux de l'acétonitrile, nous n'avons pu observer que la dégradation du substrat de départ, les protons oléfiniques n'étant plus détectables en RMN ¹H.

Diverses méthodes de déprotection ont alors été testées sur notre dithiolane, sans obtenir beaucoup plus de succès, y compris avec le fameux BTI (voir tableau III-2 suivant).

¹¹⁷ G. Stork, K. Zhao *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287.

¹¹⁸ A titre d'exemples récents:

Firouzabadi H., Iranpoor N., Hassani H. *Synth. Comm.* **2004**, 34, 1967 (utilisation du dichromate de zinc) ; Ganguly N. C., Datta M. *Synlett.* **2004**, 4, 659 (utilisation de persulfate d'ammonium sous irradiation micro-onde) ; Chavan S. P., Soni P. B., Kale R. R. *Synth. Comm.* **2003**, 33, 879 (utilisation de FeCl₃/KI).

¹¹⁹ Orsini, F., Pelizzoni, F. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4726.

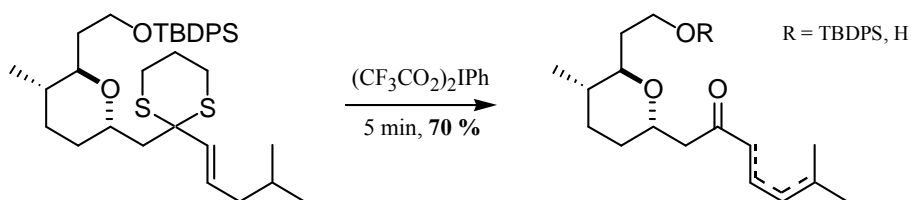
Réactifs ^{référence}	Solvant (température)	Résultat
HgCl ₂ , CaCO ₃ ¹¹⁹	MeCN (reflux, 5 h)	Dégradation
H ₅ IO ₆ ¹²⁰	Et ₂ O-THF (TA, 10 min)	Dégradation
NBS ¹²¹	Acétone-eau (-30°C, 15 min)	Dégradation
MeI ¹²²	Acétone-eau (reflux)	Isomérisation
MeI, Na ₂ CO ₃	Acétone-eau (reflux)	Dégradation
(CF ₃ CO ₂) ₂ IPh ¹¹⁷	MeCN-eau	Produit + isomères

Tableau III-5 *essais de déprotection de III-35*

IV.3.4.2. Autres conditions pour la déprotection

L'équipe de Panek a récemment rapporté l'utilisation du periodinane de Dess-Martin¹²³ (DMP) comme moyen doux et efficace de déprotection des dithiolanes.¹²⁴

Au cours de leurs travaux de recherche sur la synthèse de la Leucascandrine A, la déthioacétalisation sélective d'un de leurs intermédiaires s'est en effet révélée problématique (Figure III-149). Après examen de plusieurs méthodes usuelles, seul le BTI leur a permis d'obtenir la cétone désirée, bien qu'avec un rendement moyen dû d'une part à une déprotection de l'alcool silylé et, d'autre part, à la formation de plusieurs isomères oléfiniques comme nous l'avons observé pour notre substrat.

Figure III-149 *travaux de Panek*

Ils ont alors montré qu'il était possible de réaliser cette déprotection très proprement et avec un bon rendement en employant un excès de DMP à température ambiante dans un mélange acétonitrile / dichlorométhane / eau (8 : 1 : 1).

En appliquant ces conditions à notre substrat, nous avons finalement eu le plaisir d'obtenir la cétone **III-36** avec un rendement de 56 % après purification (Figure III-150).

¹²⁰ Shi, X-X., Khanapure, S. P., Rokach, J., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4331.

¹²¹ Abad, J.-L.; Fabria's, G.; Camps, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8585.

¹²² Fétizon, M., Jurion, M. J. C. S., *Chem. Comm.* **1972**, 383.

¹²³ Dess, D. B., Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155.

¹²⁴ Langille, N. F., Dakin, L. A. Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575. L'IBX a été utilisé pour effectuer la même transformation (Nicolaou, K. C., Mathison, C. J. N., Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5192.)

IV.3.5. Formation du xanthate précurseur

La cétone α,β -insaturée **III-36** précédemment obtenue a été placée dans les conditions de formation d'un xanthate tertiaire, en présence d'acide trifluoroacétique et de sel de xanthate à 0°C dans le dichlorométhane.

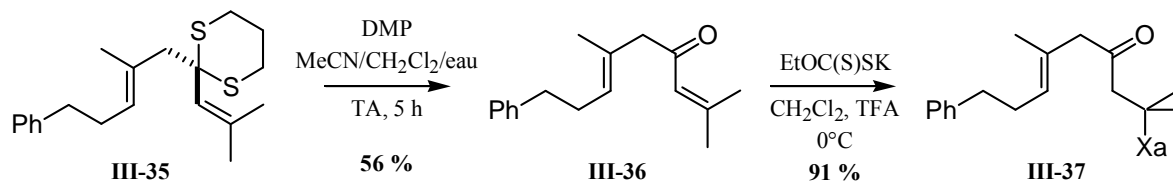


Figure III-150 obtention du précurseur radicalaire

Le xanthate **III-37** désiré a pu alors être isolé avec un très bon rendement, sans observer une isomérisation de la double liaison allylique. Il ne restait maintenant plus qu'à tester la viabilité de notre cascade radicalaire.

IV.4. Tentatives de cyclisation

Contrairement au cas des cyclisations étudiées au paragraphe II, qui reposaient sur un mécanisme radicalaire en chaîne, la cascade que nous souhaitons effectuer se termine par une cyclisation aromatique qui nécessite une quantité stoechiométrique de peroxyde afin d'assurer la réaromatisation finale. Ce type de cascade a déjà été réalisé avec succès au laboratoire pour la construction de systèmes polycycliques aromatiques. Par exemple, la synthèse du squelette du γ -lycorane a été réalisée grâce à une double cyclisation lors d'une étude portant sur les radicaux azotés dérivés des *N*-xanthates d'amides.¹³

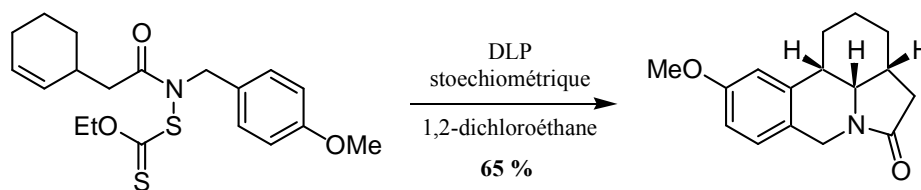


Figure III-151 exemple de double cyclisation à partir d'un xanthate

Cette réaction a pu être réalisée soit en deux étapes en isolant l'intermédiaire bicyclique issu de la première cyclisation, soit en une seule étape par ajout graduel de peroxyde de lauroyle au *N*-xanthate d'amide initial.

Dans notre cas, il est peu probable que le xanthate intermédiaire soit isolable (Figure **III-152**). En effet, en supposant que la réaction procède selon un mode 6-*endo*, le radical formé sera tertiaire et, du fait de l'encombrement stérique important le transfert de xanthate est particulièrement défavorisé, limitant grandement la propagation de la chaîne radicalaire. L'ajout graduel d'un excès de DLP permettrait ainsi d'oxyder le radical intermédiaire issu de l'addition sur le cycle aromatique, et par conséquent de déplacer tous les équilibres vers la formation du produit.

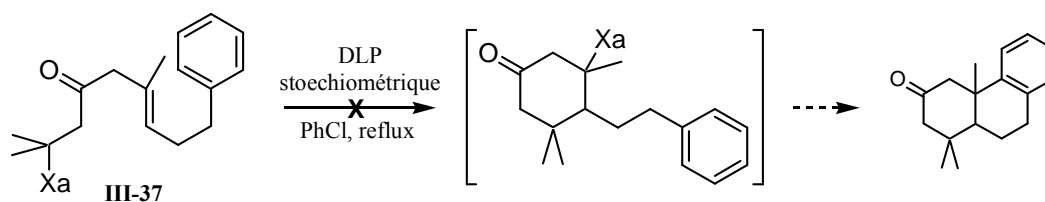


Figure III-152 formation du xanthate intermédiaire ?

De manière surprenante, une analyse CCM a montré la disparition totale de notre substrat de départ après l'ajout de seulement 30 mol% d'initiateur. Pensant avoir malgré tout formé le xanthate intermédiaire, nous n'avons pas tenté de l'isoler et au contraire poursuivi l'ajout de DLP jusqu'à un total de 100 mol%. L'examen du brut de la réaction par RMN du proton nous a alors montré que le produit s'était dégradé, mais un faible signal correspondant à la fonction éthoxy d'un xanthate était tout de même détectable, bien que différent de celui de **III-37**.

L'essai ayant été réalisé sur petite échelle, nous n'avons pas tenté de purifier ce produit. La réaction a été relancée sur une échelle plus importante dans le 1,2-dichloroéthane, afin d'isoler l'intermédiaire. Après l'ajout de 30 mol% de DLP, le xanthate de départ n'était plus visible par CCM et le brut réactionnel a été purifié par chromatographie pour donner 60 % du xanthate **III-38** issu de la cyclisation en mode 5-*exo*-trig et 12% du produit de réduction de **III-37** (Figure III-153).

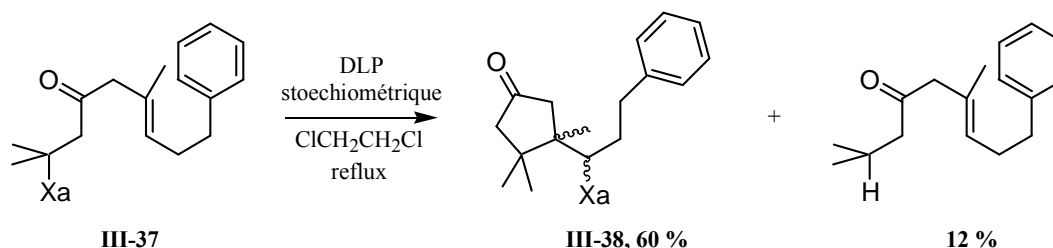


Figure III-153 victoire du mode 5-*exo*-trig par K.O

La formation de ce produit explique la dégradation observée lors du premier essai. En effet on pourrait penser qu'en présence d'une quantité stoechiométrique d'initiateur le xanthate **III-38** cycliserait sur l'aromatique. Néanmoins il a été montré au laboratoire que la formation d'indanes par ce type d'approche n'était pas efficace.¹²⁵

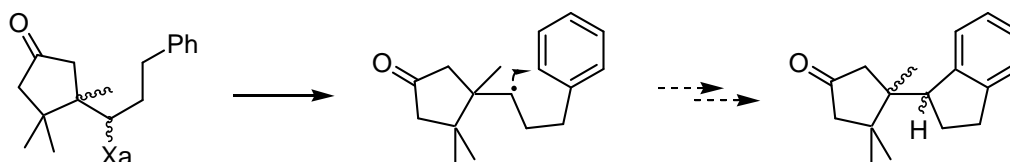


Figure III-154 formation de l'indane ?

De fait aucun proton benzylique correspondant à la structure de type indane n'a pu être détecté lors d'un nouvel examen de la RMN ¹H du brut du premier essai.

¹²⁵ Ly T.-M., Quiclet-Sire B., Sortais B., Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.

IV.5. Conclusion

La tentative de cascade radicalaire n'a pas abouti, la première cyclisation se faisant uniquement en mode 5-*exo*-trig, malgré l'encombrement stérique de l'oléfine et du radical cyclisant. Par suite, nous n'avons pu entreprendre la synthèse du diterpénoïde **P1** (Figure **III-140**) *via* cette méthodologie. Cette préférence pour la cyclisation 5-*exo*, relativement aux cas présentés par Snider ou Pattenden, semble attribuable à la position “centrale” de la liaison carbonyle dans le radical issu du xanthate **III-37**, qui induit certainement une géométrie trop défavorable pour la formation du cycle à 6 chaînons. Dans les autres cas, cette liaison se trouve en fait soit en α du radical, soit elle porte directement celui-ci (cas des radicaux acyles).

Chapitre IV

Nouvelle voie d'accès aux dihydroquinoléinones

Au cours de ce chapitre, nous nous intéressons à la formation de lactames bicycliques, les dihydroquinoléinones, par une cyclisation radicalaire aromatique conduisant à un cycle à six chaînons. L'addition conjuguée développée au début du chapitre précédent est notamment employée pour synthétiser les xanthates précurseurs.

I. Importance des quinoléinones et structures apparentées

Les 3,4-dihydroquinoléin-2-(1*H*)-ones (que nous nommerons pour simplifier *dihydro-quinoléinones*) ont une structure dérivée de celles des quinoléines, dont elles peuvent constituer un intermédiaire de synthèse.¹²⁶ D'un point de vue chimique, elles se présentent sous la forme d'un δ -lactame accolé à un cycle benzénique au niveau de l'azote.

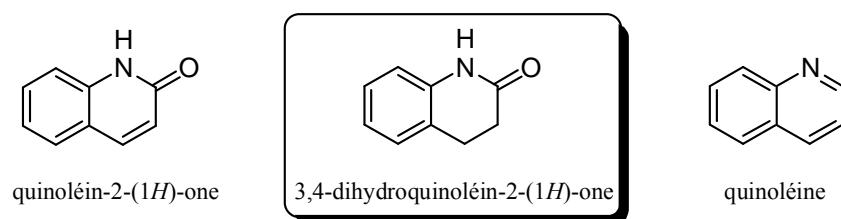


Figure IV-155 structures des quinoléinones et dérivés

Les quinoléinones ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche en raison de leurs propriétés pharmacologiques remarquables.

Ces structures se retrouvent notamment dans plusieurs antagonistes de récepteurs de l'endothéline¹²⁷ ou au sein d'inhibiteurs de la farnésyle transférase.¹²⁸ Elles sont également un intermédiaire-clé de synthèse d'inhibiteurs potentiels de l'enzyme responsable de la production d'oxyde nitrique dans les neurones (la "n-NOS").¹²⁹

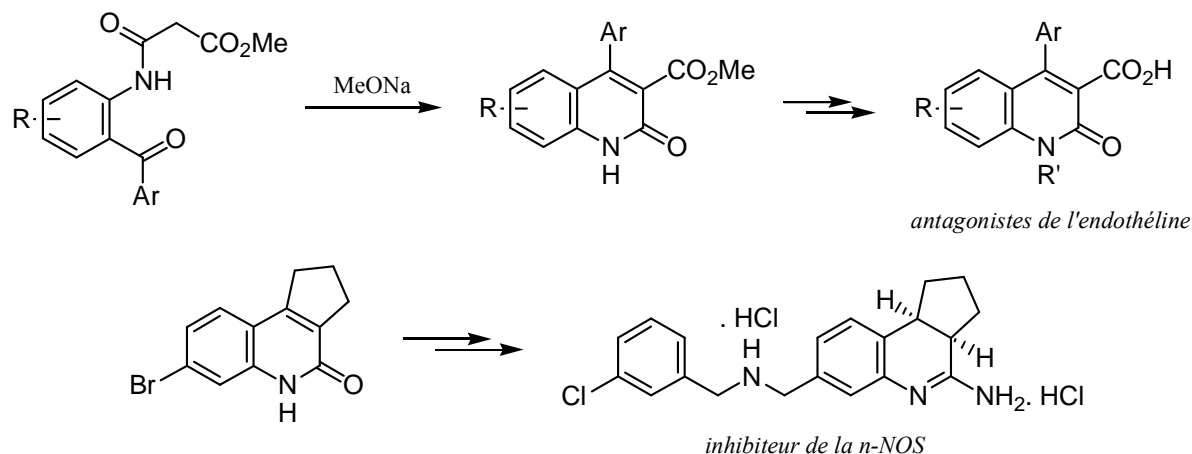


Figure IV-156 exemples de composés actifs

¹²⁶ Jones, G. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Boulton, A. J., McKillop, A., Eds; Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol. 2 (2.08).

¹²⁷ Mederski, W. W. K. R., Osswald, M., Dorsch, D., Christalder, M., Schmitges, C.-J., Wilm, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **1997**, 7, 1883.

¹²⁸ Angibaud, P. R., Sanz, G. C., Venet, M. G., Muller, P. *Janssen Pharmaceutica NV*, EP 1 162 201, 2001.

¹²⁹ Jaroch, S., Hölscher, P., Rehwinkel, H., Sülzle, D., Burton, G., Hillmann, M., McDonald, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2003**, 13, 1981.

Certaines dihydroquinoléinones se sont en outre révélées être des inhibiteurs efficaces de la transcriptase inverse du Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1¹³⁰.

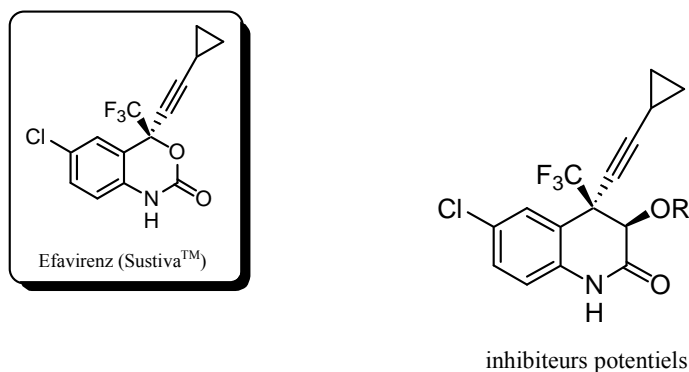


Figure IV-157 inhibiteurs potentiels du VIH-1

La structure de base est celle de l'efavirenz, un inhibiteur de type non-nucléoside composant, en association avec l'AZT et le 3TC, une tri-thérapie très efficace dans le domaine du traitement du SIDA.

Devant ces dernières découvertes, de nouvelles méthodes de synthèse de ces composés ont été développées ces dernières années en complément de l'arsenal existant, même si les réactions les plus couramment employées datent déjà de plus d'un siècle !

I.1. Quelques méthodes de synthèse des quinoléinones

I.1.1. Par substitution électrophile aromatique

Cette méthode repose sur la fermeture du cycle azoté au cours d'une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire, favorisée par la présence de l'atome d'azote sur le cycle aromatique. Celle-ci est réalisée à partir d'une aniline acylée portant sur sa chaîne latérale une fonction pouvant engendrer un carbocation en position γ , qui pourra ensuite effectuer une attaque électrophile sur le cycle aromatique.

Par exemple, en partant d'un dérivé chloré (figure IV-4), les 3,4-dihydroquinoléinones désirées peuvent être obtenues de cette façon avec de très bons rendements.¹³¹

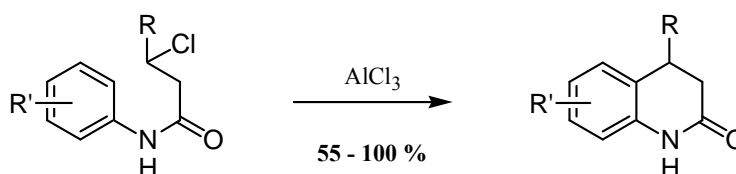


Figure IV-158 cyclisation de Friedel-Crafts

¹³⁰ Patel, M., McHugh, R. J., Cordova, B. C., Klabe, R. M., Bacheler, L. T., Erickson-Viitanen, S., Rodgers, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2001**, 11, 1943.

¹³¹ Mayer, F., Van Zütphen, L., Philipps H. *Ber.* **1924**, 60, 1081.

Néanmoins, les conditions opératoires de ce type de réaction sont assez drastiques, dont un chauffage prolongé en milieu acide auquel bon nombre de groupes fonctionnels élaborés ne peuvent résister, limitant ainsi son utilisation.

I.1.2. Accès *via* une réduction

Une voie d'accès opposée repose sur la condensation d'une aniline sur une chaîne latérale possédant un groupe carbonyle, assurant ainsi la formation du lactame. Les conditions nécessaires à l'introduction de cette chaîne latérale étant souvent incompatibles avec la présence d'une fonction amine, cette dernière est souvent masquée sous la forme de nitro qui est alors réduit puis cyclise en lactame.

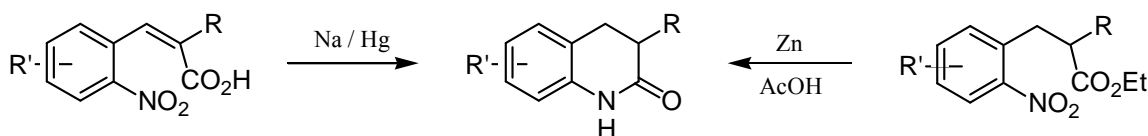


Figure IV-159 cyclisation en milieu réducteur

I.1.3. Condensation de Friedländer

Cette réaction connue depuis plus d'un siècle consiste à condenser des aminoaldéhydes, aminocétones et aminoesters avec des acides et des esters énolisables, en milieu basique. Dans un premier temps, on forme la double liaison par une séquence aldolisation-crotonisation puis le lactame est obtenu par couplage entre l'aniline et la fonction carboxyle.

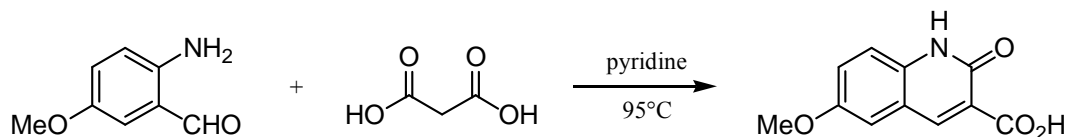


Figure IV-160 exemple de condensation

Cette méthode est certainement la plus générale pour accéder aux quinoléinones. Afin de connaître les nombreuses évolutions de cette réaction, on pourra se reporter à la revue de Caluwe qui lui est consacrée.¹³²

I.1.4. Méthodes récentes

L'équipe de Torroba a récemment décrit une voie d'accès aux quinoléinones substituées mettant en œuvre une réaction tandem Ugi / Knoevenagel.¹³³ Pour ce faire, une solution de cyclohexylisonitrile est ajoutée à un mélange d'une aminocétone aromatique, d'un aldéhyde et d'un acide malonique ou arylsulfoacétique dans le méthanol. Après 2 jours à température

¹³² Caluwe, P. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2359.

¹³³ Marcaccini, S., Pepino, R., Cruz Pozo, M., Basurto, S., García-Valverde, M., Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3999.

ambiante, la quinoléinone correspondante est obtenue par simple filtration et séchage avec de bons rendements.

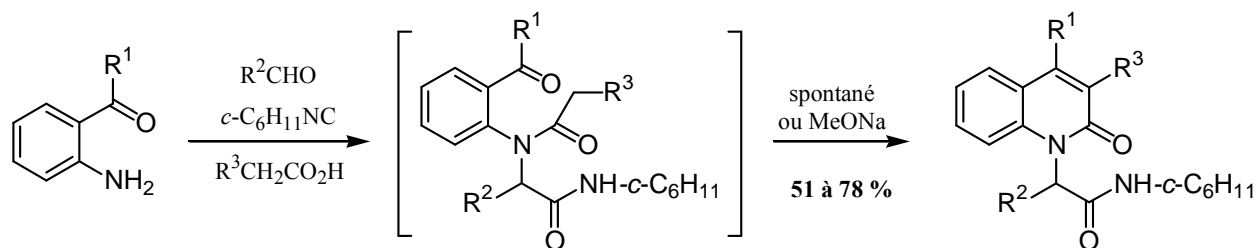


Figure IV-161 réaction tandem

Dans le cas des sulfones, la condensation de Knoevenagel n'a pas lieu spontanément, et il est alors nécessaire d'ajouter du méthanolate de sodium pour obtenir la quinoléinone.

Une méthode basée sur une amidation catalysée par le palladium suivie d'une condensation a été rapportée par Manley *et coll.*¹³⁴ Ces derniers souhaitaient préparer des naphtyridinones et des quinoléinones par la méthode de Friedländer mais n'obtenaient les produits qu'avec de faibles rendements (Figure IV-8). Ils ont alors choisi de procéder *via* un couplage au palladium, bien qu'il soit connu que le couplage de composés carbonyles possédant des protons énolisables avec des halogénures aryliques est en compétition avec une réaction d' α -arylation.¹³⁵

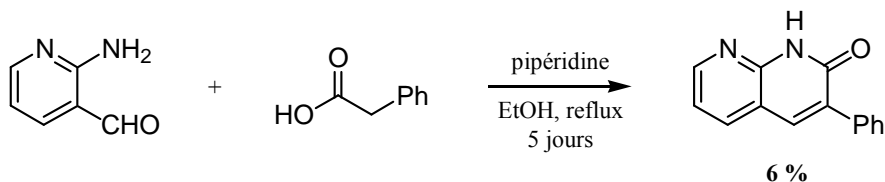


Figure IV-162 Manley : méthode de Friedländer inefficace

En mettant en œuvre les conditions décrites par Buchwald,¹³⁶ cette réaction secondaire est minimisée et il leur a été possible de préparer diverses quinoléinones et naphtyridinones en une seule étape, avec de bons rendements (Figure IV-163¹³⁷).

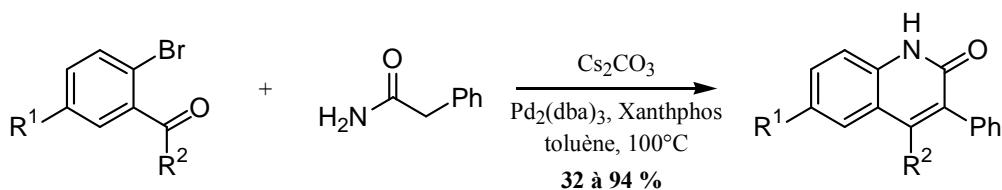


Figure IV-163 Manley : couplage au palladium

¹³⁴ Manley, P. J., Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2004**, 4, 2433.

¹³⁵ Fox, J. M., Huang, X., Chieffi, A., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360.

¹³⁶ Yin, J., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6043.

¹³⁷ Xantphos : 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène.

Cette méthode a de plus l'avantage d'utiliser des halogénures aryliques *ortho*-carbonylés comme précurseurs, plus répandus que leurs analogues aminés ou nitrés.

Une autre approche, décrite par Fujita, repose sur la cyclisation oxydante d'un amino-alcool aromatique, catalysée par un complexe du rhodium.¹³⁸ La réaction se fait en présence d'une quantité catalytique de carbonate de potassium, qui facilite la coordination initiale de l'amino-alcool sur le métal, et dans l'acétone qui joue à la fois le rôle de solvant et de réactif.

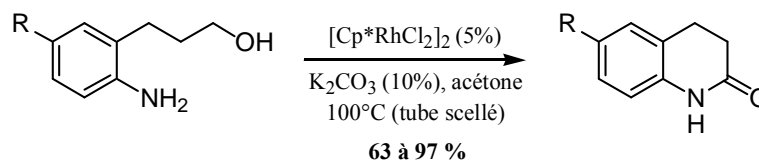


Figure IV-164 catalyse au rhodium

Les dihydroquinoléinones sont obtenues selon cette voie avec de très bons rendements, en particulier lorsque R est un groupement électroattracteur. Cette méthode a également été appliquée à la formation de lactames aromatiques à 5 et 7 chaînons.

II. Nouvel accès aux dihydroquinoléinones *via* une cyclisation radicalaire aromatique

II.1. Introduction

La cyclisation sur un noyau aromatique est un processus relativement lent, qui plus est pour former un cycle à 6 chaînons. Les radicaux mis en jeu peuvent alors s'engager dans des processus concurrents qui peuvent prendre le pas sur la cyclisation attendue, en particulier s'il existe une voie extrêmement rapide, comme dans le cas de la chimie de l'étain.

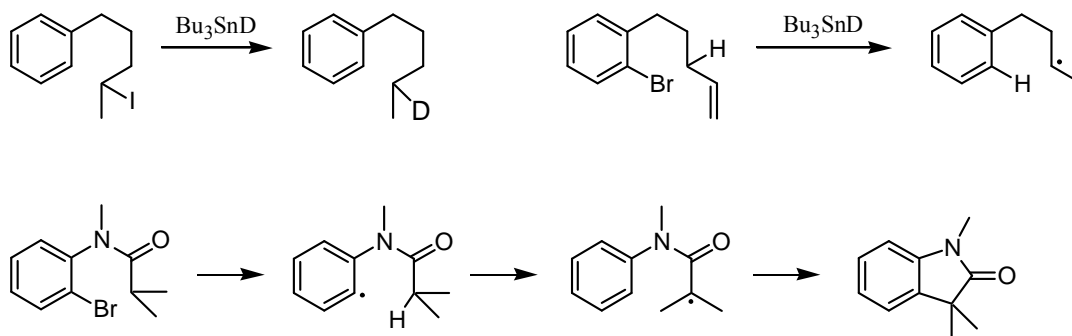


Figure IV-165 cyclisation radicalaire aromatique : réactions concurrentes

Cela peut être néanmoins mis à profit. Dans le dernier exemple de la Figure IV-165, après l'arrachement [1,5] d'hydrogène rapide, le radical tertiaire formé n'a plus d'autres choix que de réagir avec le cycle aromatique comme le montre la formation d'un oxindole.

¹³⁸ Fujita, K., Takahashi, Y., Owaki, M., Yamamoto, K., Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2004**, 4, 2433.

L'utilisation de la chimie radicalaire des xanthates pour les cyclisations sur les composés aromatiques constitue un axe de recherche du laboratoire depuis plusieurs années.¹³⁹ Ces travaux ont permis de mettre au point des synthèses efficaces de divers composés aromatiques (indolines, tétralones, oxindoles, *etc.*) et de structures polycycliques, comme nous avons déjà pu le voir au cours du chapitre I.

En particulier, une voie d'accès aux tétrahydroisoquinoléinones basée sur une cyclisation radicalaire aromatique formant un cycle à six chaînons a ainsi été mise au point.¹⁴⁰

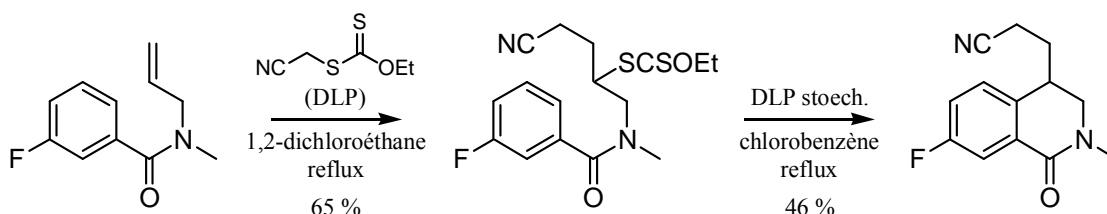


Figure IV-166 synthèse d'une tétrahydroisoquinoléinone par cyclisation radicalaire

Le succès de notre méthode repose une fois encore sur le mécanisme de dégénérescence de la réaction d'addition sur le xanthate, qui permet formellement d'allonger la durée de vie du radical jusqu'à ce qu'il effectue la cyclisation souhaitée.

Compte tenu de ces résultats, nous avons voulu étudier l'extension de cette méthode pour ouvrir l'accès à des structures de type dihydroquinoléinone.

II.2. Formation des précurseurs par addition conjuguée d'acide xanthique

Afin d'obtenir le squelette des dihydroquinoléinones par cette voie, il est nécessaire de préparer un précurseur possédant un xanthate en β de la fonction carbonyle.

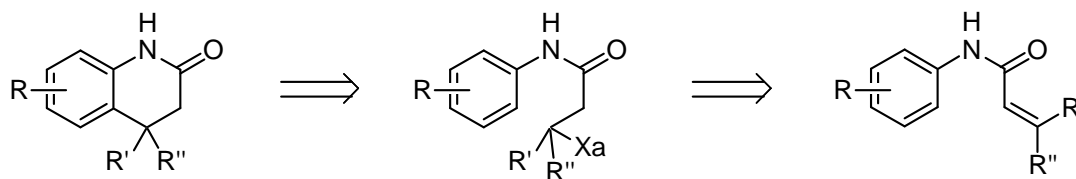


Figure IV-167 stratégie de synthèse

La méthode par addition conjuguée d'acide xanthique décrite au chapitre précédent s'est imposée comme une méthode de choix et devrait nous permettre d'atteindre aisément ce but.

II.2.1. Conditions pour l'addition sur les amides α,β -insaturés

De manière générale, les amides α,β -insaturés ne sont pas de bons accepteurs de Michael du fait de la faible électronégativité du groupe amide.¹⁴¹ Par conséquent, nous avons dû nous

¹³⁹ Travaux préliminaires: Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1719.

¹⁴⁰ Cholleton, N., Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7295.

résoudre à utiliser les conditions nécessaires à l'addition sur les énones encombrées, mettant en jeu l'acide trifluoroacétique.

II.2.1.1 Cas des oléfines primaires

Les premiers essais d'addition ont été réalisés sur des *N*-aryl-acrylamides. Ces derniers ont été préparés à partir de chlorure d'acryloyle et de l'aniline correspondante puis placés en présence de sel de xanthate dans un mélange d'acide trifluoroacétique et de dichlorométhane à 0°C (Figure IV-168).

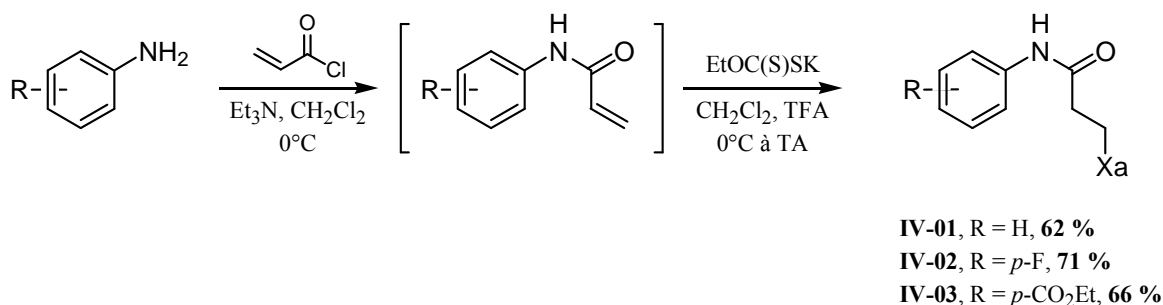


Figure IV-168 premiers essais d'addition conjuguée

Dans ces conditions, la réaction ne semble plus évoluer après 18 heures sous agitation à température ambiante et les adduits de Michael **IV-01**, **IV-02** et **IV-03** sont obtenus avec de bons rendements globaux, après filtration sur gel de silice ou recristallisation.

II.2.1.2 Effet de l'encombrement en position 4

Afin d'étudier la possibilité de fonctionnalisation en position 4, nous avons choisi d'ajouter un méthyle en position terminale en préparant l'amide **IV-04** à partir d'aniline et de chlorure de *trans*-crotonyle. Il a été dans ce cas nécessaire de remplacer la triéthylamine par une base plus faible, comme la pyridine, afin d'éviter la formation d'un cétène donnant un mélange inséparable de deux produits isomères.

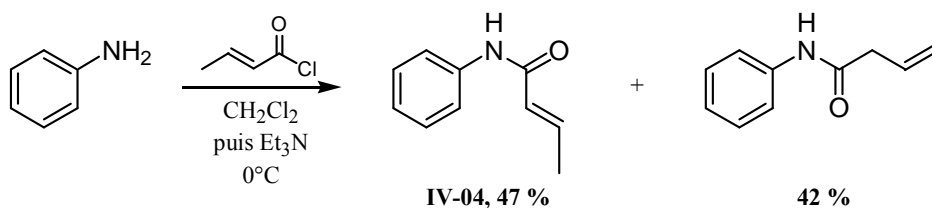


Figure IV-169 formation d'isomères avec la triéthylamine

En plaçant l'énamide **IV-04** dans les conditions précédemment décrites, la conversion ne dépasse pas 30 % et le xanthate **IV-05** désiré a été isolé par chromatographie avec un rendement de 15 %.

¹⁴¹ Perlmutter, P. *Conjugate addition in organic chemistry* ; Baldwin, J. E., Magnus, P. D., Eds; Pergamon Press (Exeter), 1992.

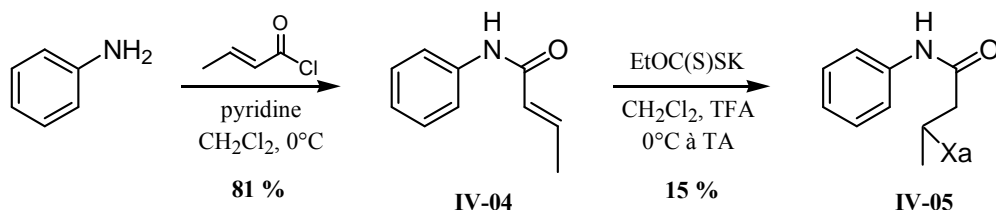


Figure IV-170 une addition difficile

L'addition conjuguée, comme on pouvait s'y attendre, semble donc être particulièrement sensible à l'encombrement en position terminale. La réactivité de l'oléfine devrait toutefois pouvoir être accrue en plaçant un groupement à caractère électroattracteur sur l'azote.

II.2.1.3 Une solution ?

Nous avons dans un premier temps traité **IV-04** par de l'hydruure de sodium dans le THF puis l'anion formé a été piégé avec du chlorure de mésyle afin de former le dérivé **IV-06**. Ce dernier, mis en présence de sel de xanthate dans un mélange TFA / dichlorométhane, n'a pas réagi et a pu être récupéré en fin de réaction.

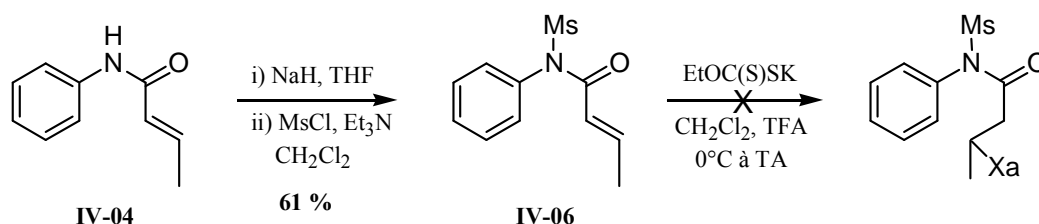


Figure IV-171 essai d'addition sur un mésylate

Nous avons alors tenté d'acétyler l'amide par déprotonation suivie d'un ajout de chlorure d'acétyle pour conduire à l'imide **IV-07** (Figure IV-173). Celui-ci a ensuite été soumis aux conditions d'addition conjuguée précédentes pour conduire avec un bon rendement à un mélange du xanthate **IV-08** désiré accompagné de 15 à 30 % de son homologue **IV-05** désacétylé, selon les essais.

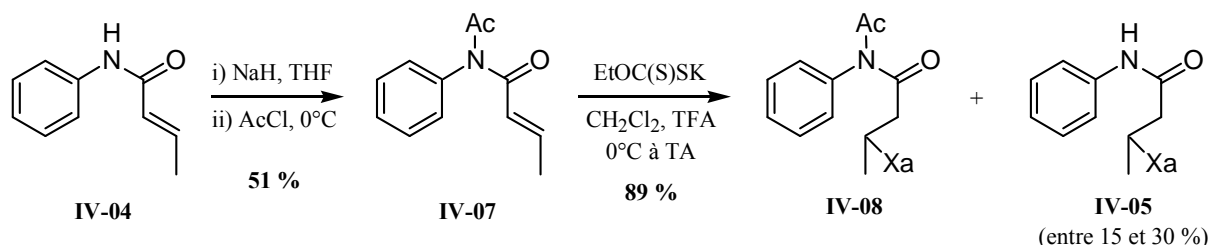


Figure IV-172 acétylation de IV-04

La formation de **IV-09** dans lequel le groupe acétyle a été remplacé par un pivaloyle a donné de moins bons résultats. Dans ce cas, la désacylation se produit avant que la conversion

en adduit de Michael soit totale, conduisant à un mélange de trois produits. Le xanthate pivaloylé s'est révélé être particulièrement fragile, conduisant à **IV-05** après quelques heures d'exposition à l'air libre.

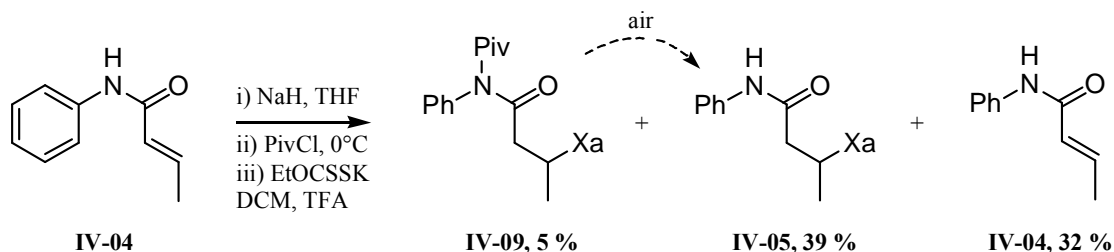


Figure IV-173 fragilité du groupement pivaloylé dans les conditions d'addition

Devant ces échecs, notre choix s'est alors tourné vers la formation d'un carbamate. L'énamide **IV-04** a été déprotonée dans les conditions précédemment décrites, puis l'anion formé a été piégé avec le chloroformate d'isobutyle. Le pseudo-carbamate **IV-10** est isolé avec un bon rendement puis mis dans les conditions de l'addition conjuguée. Après seulement 20 minutes à 0°C, la réaction est terminée et l'adduit de Michael **IV-11** a pu être isolé avec un excellent rendement, sans observer aucune déprotection de l'amide.

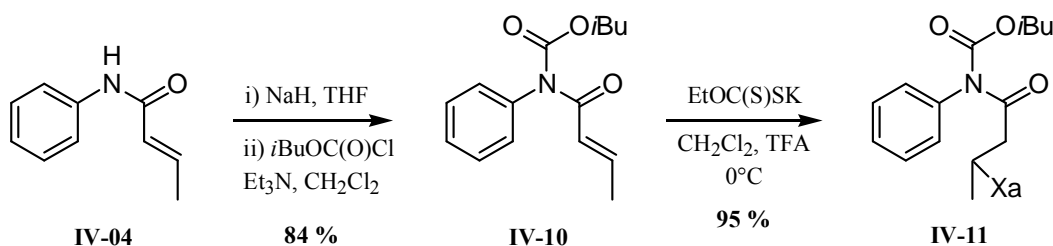


Figure IV-174 addition efficace

Les conditions opératoires de l'addition conjuguée sur les énammides étant déterminées, il restait à étudier le comportement de ces précurseurs placés dans les conditions de réaction radicalaire.

II.2.2. Essais de cyclisation

II.2.2.1 Cas des xanthates primaires

Une solution de **IV-02** dans le chlorobenzène¹⁴² a été portée à reflux puis du peroxyde de lauroyle a été ajouté par portions jusqu'à disparition complète du xanthate initial. Le produit précipite dans la solution lors du refroidissement. Celui-ci est alors purifié par simple filtration et rinçage au dichlorométhane (Figure IV-175).

¹⁴² Ce solvant est utilisé afin de diminuer les temps de réaction. Le temps de demi-vie du peroxyde de lauroyle au reflux du chlorobenzène est en effet d'environ 10 min, contre 1 h au reflux du 1,2-dichloroéthane. Le mécanisme radicalaire n'étant pas en chaîne, il est alors possible d'ajouter le peroxyde par portions de 20 mol%.

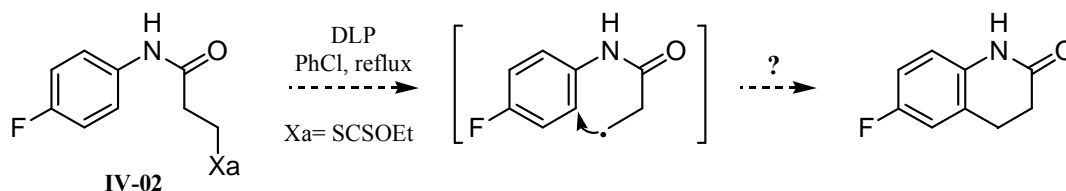


Figure IV-175 essai de cyclisation de IV-02

Le solide obtenu s'est révélé insoluble dans la plupart des solvants organiques et le spectre de RMN ^1H , réalisée dans le DMSO- d_6 , a montré la présence de 4 protons aromatiques, excluant la possibilité de formation du produit cyclisé attendu.

Dans un premier temps, nous pensions avoir formé l'amide primaire résultant d'une cyclisation en position *ipso* suivie d'une fragmentation (Figure IV-176).

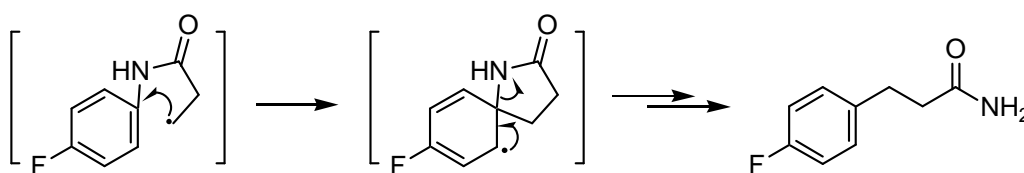


Figure IV-176 réarrangement en amide primaire ?

Cette structure est en accord avec le spectre de masse obtenu mais l'amide primaire n'était pas visible en RMN ^1H . Un examen du spectre IR a en outre indiqué la présence de deux carbonyles au sein de la structure, à 1654 cm^{-1} (amide) et 1626 cm^{-1} (S-C(O)-S). Ceci a été confirmé par une expérience RMN ^{13}C qui a donné un signal faible vers 189 ppm. Ce signal étant également caractéristique des groupes SC(=O)S, nous avons pu alors attribuer de façon certaine la structure du produit **IV-12**.

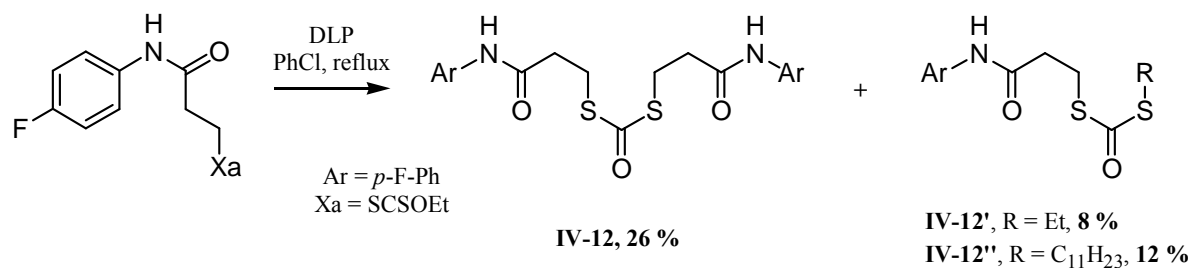


Figure IV-177 structure de IV-12 et sous-produits

Les produits **IV-12**, **IV-12'** et **IV-12''** résultent de la rupture homolytique de la liaison carbone-oxygène du radical intermédiaire **R¹** issu de l'attaque du thiocarbonyle par un radical **R⁰•** (Figure IV-178) présent dans le milieu au cours de la réaction.

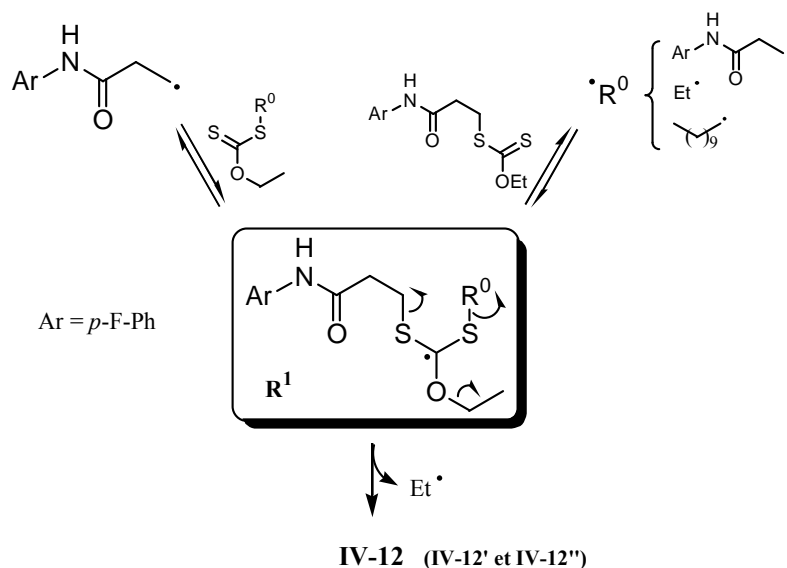


Figure IV-178 évolutions possibles de l'intermédiaire radicalaire

Classiquement, les xanthates utilisés au laboratoire ont été conçus pour limiter au maximum cette fragmentation ce qui a conduit à l'utilisation d'un groupe alkoxy primaire sur la fonction xanthate.¹⁴³ D'ordinaire, cette attaque engendre le radical issu de la rupture de la liaison C-S, plus rapide, car la fragmentation de l'intermédiaire radicalaire du côté de l'oxygène conduirait à un radical éthyle haut en énergie. Dans le cas présent le radical issu de la fragmentation du côté du soufre est également primaire et les équilibres ne sont déplacés que par la formation irréversible de la liaison C=O.

Le mécanisme de la Figure IV-178 permet en outre d'expliquer la formation des sous-produits **IV-12'** et **IV-12''** au cours de la réaction.

II.2.2.2. Autres précurseurs

Le xanthate **IV-11** a été placé au reflux du chlorobenzène en présence d'un excès de DLP (140 mol% au total). Le groupement méthyle situé au pied du xanthate devrait cette fois suffire à favoriser la formation du radical secondaire correspondant.

Le produit cyclisé attendu **IV-13** a ainsi pu être isolé par chromatographie, bien qu'avec un rendement de 25 %. L'examen du spectre RMN ^1H du brut réactionnel montre pourtant qu'en dehors des résidus à longue chaîne de la décomposition du DLP, **IV-13** est le seul produit détectable. En particulier, le dithiocarbonate résultant de la fragmentation non désirée n'a pas été cette fois détecté (Figure IV-179).

¹⁴³ cf chapitre I.

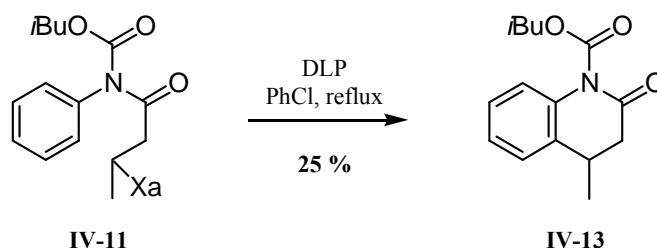


Figure IV-179 premier succès...modéré

Ce résultat pouvant provenir d'une pyrolyse du xanthate de départ à cette température, nous avons relancé la réaction dans le 1,2-dichloroéthane à reflux. Cependant, nous avons de nouveau observé le même brut réactionnel et isolé **IV-13** avec un rendement comparable.

L'amide acétylé **IV-08** a alors été placé dans les mêmes conditions radicalaires. Là encore nous avons constaté la disparition totale du xanthate de départ après ajout d'un excès d'amorceur mais la dihydroquinoléinone **IV-14** attendue n'a été isolée qu'avec un rendement de 5 % (Figure IV-180). De manière surprenante le produit désacétylé **IV-15** a aussi été obtenu lors de la purification avec un rendement de 32 %, mais il est difficile de savoir si la déprotection a eu lieu avant ou après la cyclisation.

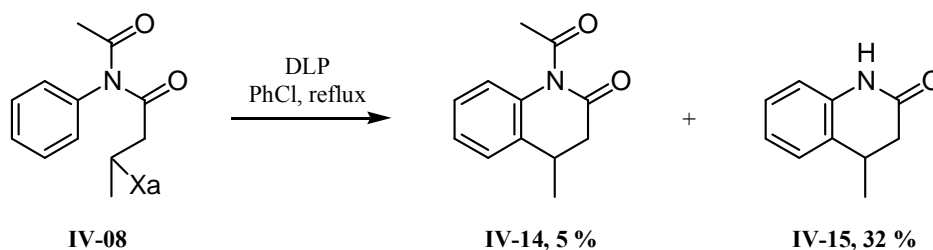


Figure IV-180 comportement du xanthate acétylé

A la suite de ces expériences préliminaires, nous disposons du xanthate **IV-05** contenant l'amide secondaire libre. Il pouvait paraître intéressant dans ce contexte de voir son comportement dans les conditions de cyclisations radicalaires. Il est toutefois connu que la plupart des amides secondaires adoptent préférentiellement une conformation *trans*¹⁴⁴ (Figure IV-181), défavorable à l'attaque du radical sur le cycle aromatique. La formation du bicycle **IV-15** ne devrait donc pas être *a priori* favorisée (Figure IV-182).

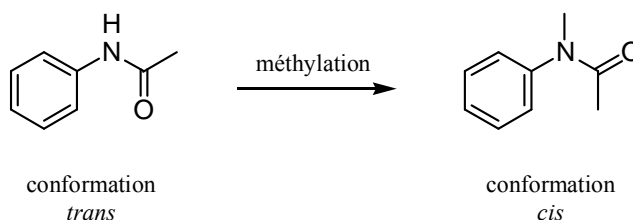
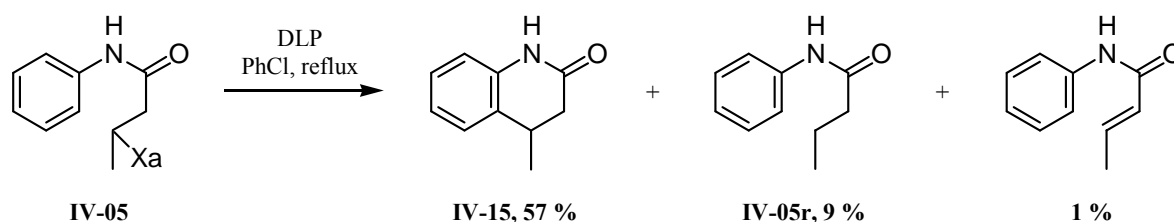


Figure IV-181 conformations des amides secondaires et tertiaires

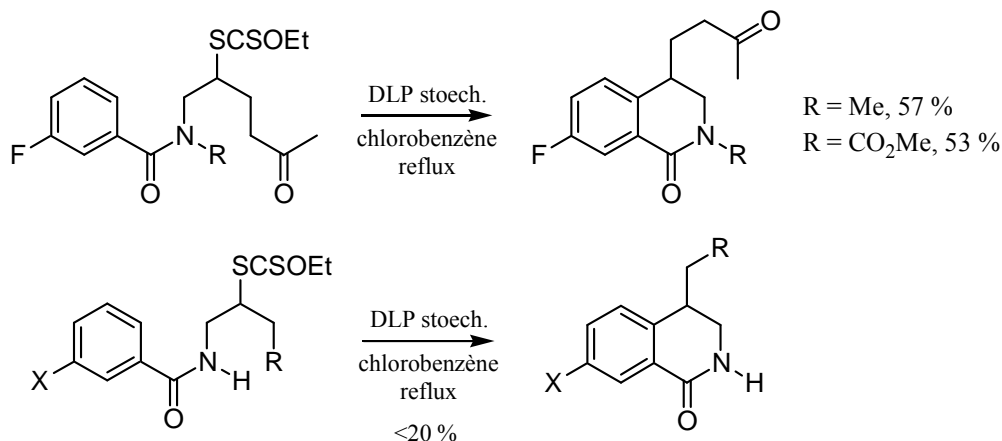
¹⁴⁴ Yamasaki, R., Tanatani, A., Azumaya, I., Saito, S., Yamaguchi, K., Kagechika, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1265 et articles cités.

Placé dans le chlorobenzène en présence d'un amorceur, le précurseur **IV-05** n'était plus détectable après 5 heures de reflux et l'ajout de 120 mol % de DLP. A notre surprise, le produit cyclisé **IV-15** a été isolé avec un rendement nettement supérieur à ceux obtenus lors des cyclisations précédentes.

Figure IV-182 *supériorité de l'amide libre*

La réaction est de plus beaucoup plus propre dans le cas de l'amide libre car nous avons également isolé l'amide **IV-05r** (9 %) issu de la réduction du radical initial. Dans le cas des (pseudo)imides **IV-08** et **IV-11**, nous n'étions pas parvenus à détecter dans le brut réactionnel d'autres produits que le système bicyclique attendu.

Il est intéressant de comparer ces observations avec l'étude de la formation des tétrahydroisoquinoléinones précédemment mentionnée.¹⁴⁰ Dans ce cas la substitution de l'azote de l'amide par un groupement méthyle ou carbométhoxy ne modifiait pas sensiblement la réactivité des xanthates correspondant vis-à-vis de la cyclisation (Figure IV-183). En revanche la présence de l'hydrogène sur l'azote posait problème puisque dans ce cas les produits de cyclisation désirés n'étaient isolés qu'avec de faibles rendements.

Figure IV-183 *influence du substituant sur l'azote : cas des tétrahydroisoquinoléinones*

Sur le plan synthétique, le fait de pouvoir travailler directement avec l'amide libre est particulièrement intéressant si l'on souhaite ensuite fonctionnaliser l'azote. Cela évite notamment une séquence protection / déprotection parfois délicate à réaliser.

Nous étions néanmoins devant un cas quelque peu problématique puisque l'addition conjuguée nécessite la présence d'un groupe attracteur de type carbonyle alors que la présence d'un amide libre semble favoriser la cyclisation. Or pour déprotéger l'amide en présence du xanthate, nous ne pouvons envisager l'utilisation d'une base qui entraînerait une β -élimination,

et le groupement protecteur doit aussi pouvoir résister à la présence d'acide trifluoroacétique, ce qui exclut d'emblée l'utilisation d'un groupe alkyloxycarbonyl (e.g. Boc).

II.2.3. Voie détournée

Après examen de différents groupes fonctionnels¹⁴⁵ conduisant à des résultats décevants, nous sommes finalement retournés vers le groupement carbamate, que nous avons utilisé avec succès lors de la préparation de **IV-11**. Les carbamates peuvent en effet être déprotégés par réaction avec de l'iodure de triméthylsilane dans des conditions assez douces, en générant le réactif *in situ* à partir de chlorotriméthylsilane et d'iodure de sodium¹⁴⁶ (figure IV-27).

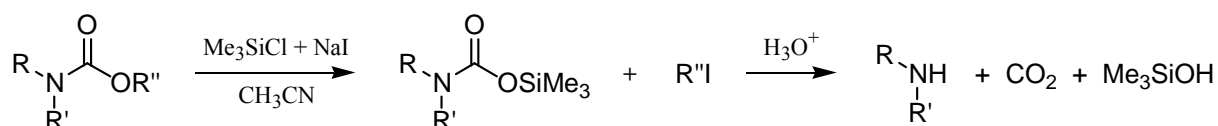


Figure IV-184 déprotection des carbamates avec TMSI

Olah *et coll.* ont montré que les carbamates de benzyle et de *tert*-butyle étaient clivés plus aisément que leurs analogues méthylés ou éthylés. L'utilisation de ces dérivés n'était malheureusement pas compatible avec nos conditions acides de formation du xanthate, conduisant à l'amide déprotégé avant que l'addition conjuguée n'ait eu lieu.

Nous avons donc effectué des essais de déprotection de **IV-11**. Après 30 heures de reflux dans l'acétonitrile, un spectre RMN ¹H du brut réactionnel n'a révélé que des traces de l'amide déprotégé **IV-05** à côté du substrat de départ. A défaut de fournir le produit attendu, ce résultat montre tout de même que la fonction xanthate est compatible avec les conditions opératoires, ce qui n'était pas évident *a priori* de par la présence du groupement éthoxy.

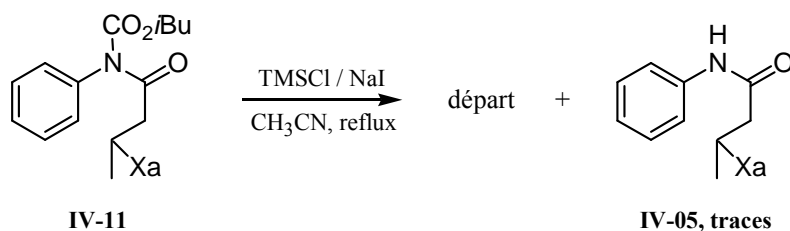


Figure IV-185 robustesse du carbamate d'isobutyle... et du xanthate

L'amide **IV-16** comportant un groupement carbométhoxy a alors été préparé selon le mode opératoire habituel avec un bon rendement global (Figure IV-186). Celui-ci a ensuite été placé en présence de chlorotriméthylsilane et d'iodure de sodium au reflux de l'acétonitrile et l'avancement de la déprotection a été suivi par CCM.

¹⁴⁵ Trifluoroacétyle, trichloroacétyle et 2-méthylpropionyle.

¹⁴⁶ Olah, G., Narang, S. C., Gupta, B. G., Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247.

Cette méthode permet également la coupure d'éthers, d'esters et de lactones de manière sélective. Elle évite l'utilisation d'iodotriméthylsilane pur, réactif assez onéreux et difficile à conserver.

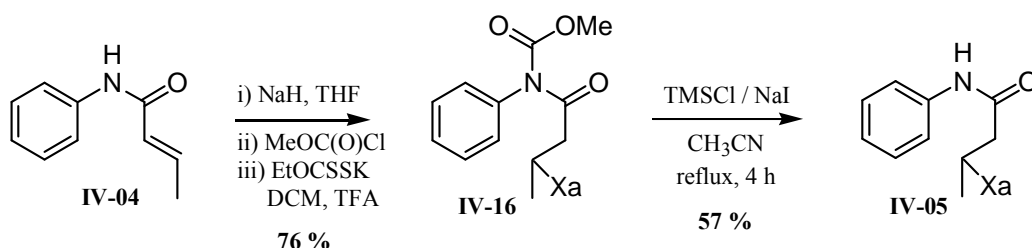


Figure IV-186 utilisation d'un carbamate de méthyle

Après quelques heures de reflux, la réaction ne semble plus évoluer, bien qu'il reste du carbamate de départ. Nous avons pu alors isoler 57 % du xanthate **IV-05** et 20 % du substrat de départ.

De fait, le rendement global pour l'obtention de **IV-05** à partir de l'énamide **IV-04** est relativement faible (43 % sur 3 étapes) et cette voie n'est pas vraiment intéressante pour accéder à une molécule simple comme **IV-15**, par ailleurs aisément obtenue par réaction de Friedel-Crafts.¹³¹ La méthode développée pourrait en revanche se révéler utile pour la synthèse de molécules plus sensibles ou comportant un centre quaternaire en position 4.

Nous n'avons toutefois pas exploré plus avant cette voie et avons examiné une alternative. D'autres précurseurs de dihydroquinoléinones substitués en position 4 pourraient en effet être obtenus de manière simple et convergente par addition radicalaire intermoléculaire. C'est cette approche que nous allons à présent développer.

II.3. Combinaison addition intermoléculaire / cyclisation aromatique

Afin de contourner les problèmes précédemment rencontrés, notamment la séquence protection / déprotection de l'amide, nous avons envisagé d'introduire le groupement xanthate par addition intermoléculaire sur un amide allylique secondaire, ce qui permettrait d'obtenir directement le précurseur de cyclisation.

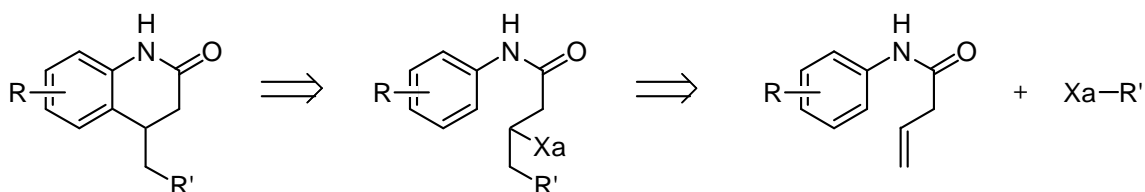
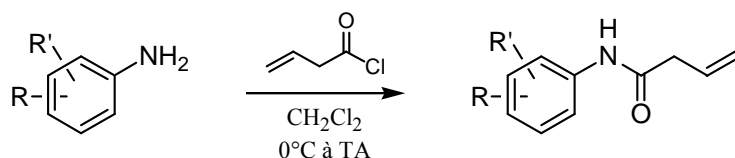


Figure IV-187 nouvelle stratégie de synthèse

II.3.1. Synthèse des amides insaturés

Les amides nécessaires à cette étude ont été synthétisés avec de bons rendements par couplage entre une aniline convenablement choisie et le chlorure d'acide fraîchement préparé à partir d'acide vinylacétique et de chlorure d'oxalyle. Les résultats ont été rassemblés dans le tableau suivant (Tableau IV-6).



Produit	R	R'	Rendement
IV-17	<i>p</i> -MeO	H	56 %
IV-18	<i>o</i> -CO ₂ Et	H	98 %
IV-19	<i>p</i> -F	H	55 %
IV-20	<i>m</i> -CF ₃	<i>m</i> -CF ₃	62 %
IV-21	<i>m</i> -Cl	<i>m</i> -Cl	52 %
IV-22	<i>o</i> -CF ₃	H	87 %

Tableau IV-6 préparation des oléfines

Il a été de nouveau constaté que l'utilisation de triéthylamine comme base entraînait la reconjugaison partielle de l'oléfine (*cf* II.2.1.2). Les anilines mises en oeuvre au cours de la réaction étant peu onéreuses, nous avons choisi de les utiliser en tant que base. Deux équivalents ont par conséquent été mis en réaction sans qu'aucune isomérisation de la double liaison n'ait été observée.

II.3.2. Additions intermoléculaires de xanthates sur les oléfines préparées

II.3.2.1. Choix des xanthates

De nombreux xanthates étant disponibles au laboratoire, il ne nous a pas été nécessaire de les préparer. Nous avons choisi de réaliser nos expériences sur les dérivés **X1**, **X2** et **X3**.

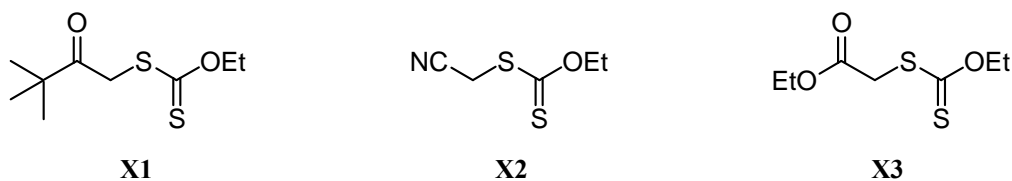


Figure IV-188 xanthates utilisés

II.3.2.2. Additions radicalaires

Les oléfines ont été placées au reflux du dichloroéthane en présence de 2 équivalents du xanthate approprié. Nous avons alors additionné du peroxyde de lauroyle par petites portions (15 à 30 mol% au total) jusqu'à ce que l'oléfine initiale ne soit plus détectable.

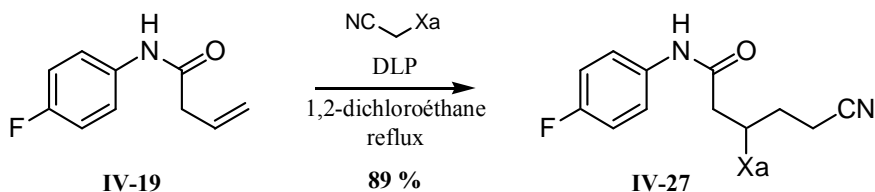


Figure IV-189 exemple d'addition intermoléculaire

Les xanthates adduits ont ensuite été isolés par chromatographie avec de très bons rendements.

Xanthate	Oléfine	Adduit	Rendement
			91%
			89 %
			79 %
			92 %
			89 %

Tableau IV-7 xanthates adduits

Cette méthode est donc un moyen particulièrement efficace pour accéder aux précurseurs de cyclisation possédant à la fois la fonction xanthate en position 4 et l'amide libre.

II.3.3. Cyclisations des adduits

Les adduits obtenus ont été placés au reflux du chlorobenzène en présence de peroxyde de lauroyle (120 à 150 mol%) afin de conduire aux dihydroquinoléinones souhaitées.

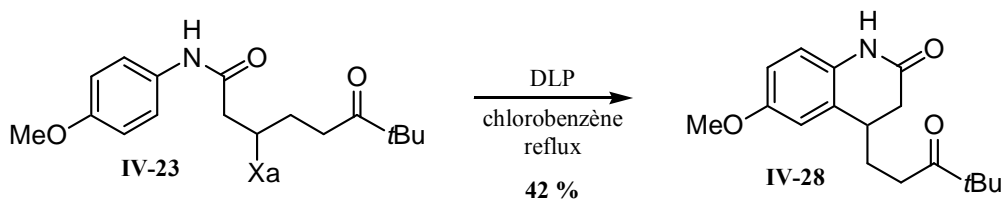


Figure IV-190 exemple de cyclisation d'un adduit

Les rendements en produits cyclisés sont moyens, voire assez faibles dans le cas de **IV-31** et **IV-32**. Nous avons également pu isoler une quantité non négligeable du produit issu de la réduction du radical adduit, vraisemblablement par les produits de décomposition du DLP.

Les résultats de ces cyclisations sont rassemblés dans le tableau IV-3. Les rendements combinés en dihydroquinoléinone sur les deux étapes ont été mentionnés entre parenthèses.

Xanthate-adduit	Produit réduit	Dihydroquinoléinone
<p style="text-align: center;">IV-23</p>	<p style="text-align: center;">(11 %)</p>	<p style="text-align: center;">IV-28</p> <p style="text-align: right;">42 % (38 %)</p>
<p style="text-align: center;">IV-24</p>	<p style="text-align: center;">(10 %)</p>	<p style="text-align: center;">IV-29</p> <p style="text-align: right;">47 % (42 %)</p>
<p style="text-align: center;">IV-25</p>	<p style="text-align: center;">(9 %)</p>	<p style="text-align: center;">IV-30</p> <p style="text-align: right;">56 % (44 %)</p>
<p style="text-align: center;">IV-26</p>	<p style="text-align: center;">(13 %)</p>	<p style="text-align: center;">IV-31</p> <p style="text-align: right;">28 % (26 %)</p>
<p style="text-align: center;">IV-27</p>	<p style="text-align: center;">(9 %)</p>	<p style="text-align: center;">IV-32</p> <p style="text-align: right;">29 % (26 %)</p>

Tableau IV-8 produits de cyclisation

Nous avons montré au cours de cette étude qu'il était également possible d'obtenir les produits cyclisés sans nécessairement isoler les adduits intermédiaires.

Dans ce cas, un excès d'oléfine est utilisé (1,5 à 1,8 équivalents) au cours de la réaction intermoléculaire, qui a lieu au reflux du dichloroéthane, et celle-ci est arrêtée après disparition du xanthate de départ. Le solvant est alors simplement remplacé par du chlorobenzène puis l'on procède comme précédemment pour l'étape de cyclisation. Les résultats ont été rassemblés dans le tableau suivant.

Xanthate	Oléfine	Produit réduit	Dihydroquinoléinone
			 47 %
			 36 %
			 41 %
			 37 %
			 51 %

Tableau IV-9 séquence addition / cyclisation

En plus de constituer un gain de temps appréciable, les rendements globaux en dihydroquinoléinones sont tout à fait comparables aux rendements combinés précédents en procédant de cette manière.

De manière générale dans cette étude, la cyclisation n'est pas gênée par la présence de groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique, elle semble même plutôt favorisée dans et le cas du dérivé *bis*-trifluorométhylé est particulièrement révélateur. Bien que reposant aussi sur la formation de la liaison β,γ , notre méthode n'a donc pas les mêmes limitations que la réaction de Friedel-Crafts et complète efficacement cette dernière.

II.4. Conclusion

Nous avons développé au cours de ces travaux une voie d'accès efficace aux dihydroquinoléinones substituées en position 4 mettant en jeu une cyclisation radicalaire aromatique basée sur la chimie des xanthates.

Cette dernière s'effectue bien lorsque l'amide n'est pas substitué par un groupement de type carbonyle, ce qui complique l'application de l'addition conjuguée d'acide xanthique pour la préparation des précurseurs radicalaires. En revanche la mise en œuvre d'une addition radicalaire intermoléculaire d'un xanthate sur un amide allylique conduit avec de très bons rendements à l'amide secondaire qui peut alors être directement cyclisé pour donner une variété de dihydroquinoléinones substituées.

Conclusions et perspectives

Au cours des trois chapitres précédents, de nouvelles méthodes radicalaires applicables en synthèse organique ont été développées, toutes trois basées sur l'utilisation de xanthates comme sources de radicaux.

I. Fonctionnalisation de cycles à quatre chaînons

De nombreuses cyclobutanones α -branchées ont pu être préparées de manière efficace et avec une bonne diastéréosélectivité, en mettant en œuvre l'addition intermoléculaire de radicaux cyclobutyles stabilisés sur des oléfines de fonctionnalités diverses.

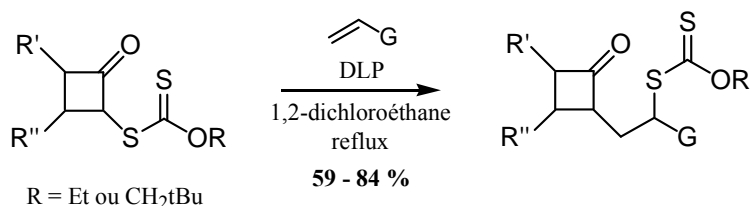


Schéma 1 *addition de radicaux dérivés de cyclobutanones*

Lorsque le groupement G est un α -alkoxycarbonylphosphonate, une réaction d'oléfination de type Horner-Emmons peut être conduite, en présence de la fonction xanthate, pour construire des structures peu communes, centrées sur un cyclobutane.

Afin d'élargir le champ d'application de cette méthodologie, il serait intéressant d'étudier la possibilité d'addition intermoléculaire de simples radicaux cyclobutyles tertiaires. Ceux-ci seraient aisément accessibles par addition radicalaire d'un xanthate sur un cyclobutène.

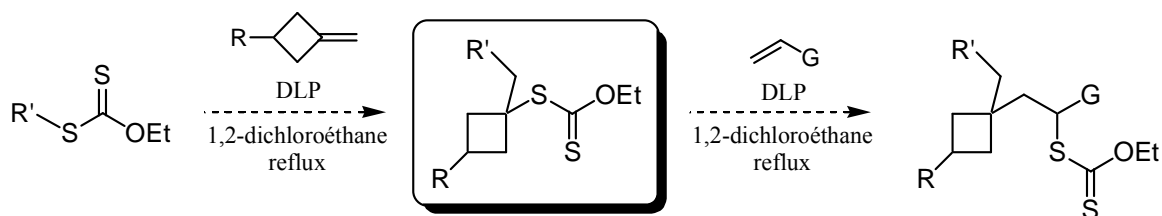


Schéma 2 *extension aux simples radicaux cyclobutyles tertiaires ?*

Des essais préliminaires montrent que cette première addition est assez efficace. L'addition du radical tertiaire résultant sur une oléfine externe semble en revanche plus délicate à réaliser, mais un seul essai a pour l'instant été mené.

La fonctionnalisation de β -lactames selon la même stratégie n'a pas connu les mêmes succès. Toutefois la réactivité du radical semble dans ce cas très dépendante de la nature du groupement porté par l'azote du lactame. Ainsi la simple substitution d'un benzyle par un fluorophényle a conduit à une augmentation sensible des rendements. Un effort d'optimisation demeure donc nécessaire pour maîtriser l'addition de ces dérivés. Il reste en particulier à étudier l'influence de la présence d'un groupement carbonyle sur l'azote sur la réactivité du xanthate correspondant (Schéma 3).

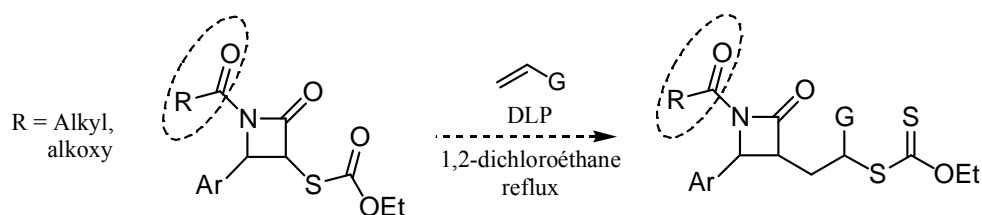


Schéma 3 influence du substituant porté par l'azote

II. Synthèse de xanthates par addition conjuguée : applications en chimie radicalaire

Une nouvelle voie d'accès aux xanthates, basée sur l'addition de Michael d'un acide xanthique, a été développée.

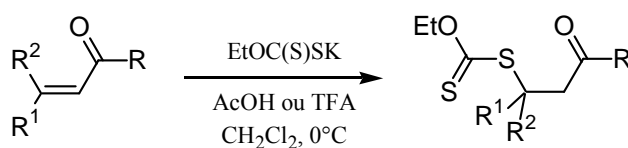


Schéma 4 formation de xanthates par addition conjuguée

Appliquée aux énone β -disubstituées, cette méthode permet la formation de centres quaternaires par addition intermoléculaire des xanthates tertiaires dérivés. Lorsque les xanthates préparés sont secondaires, ils ne sont pas suffisamment stabilisés pour réaliser une addition intermoléculaire mais ont en revanche permis la formation de cycles à 5 et 6 chaînons par réaction intramoléculaire sur des oléfines cycliques.

Par contre, l'addition conjuguée ne permet pas d'accéder à des xanthates en β d'esters, qu'ils soient secondaires ou tertiaires. Le cas des amides α,β -insaturés est différent puisqu'en activant ces derniers par acylation de l'azote, comme nous l'avons vu au cours du chapitre IV, il a été possible de rendre l'addition conjuguée tout à fait efficace pour ces systèmes. Nous avons dès lors imaginé une voie d'accès à des analogues de l'acide lysergique exploitant cette méthodologie, décrite à la figure suivante.

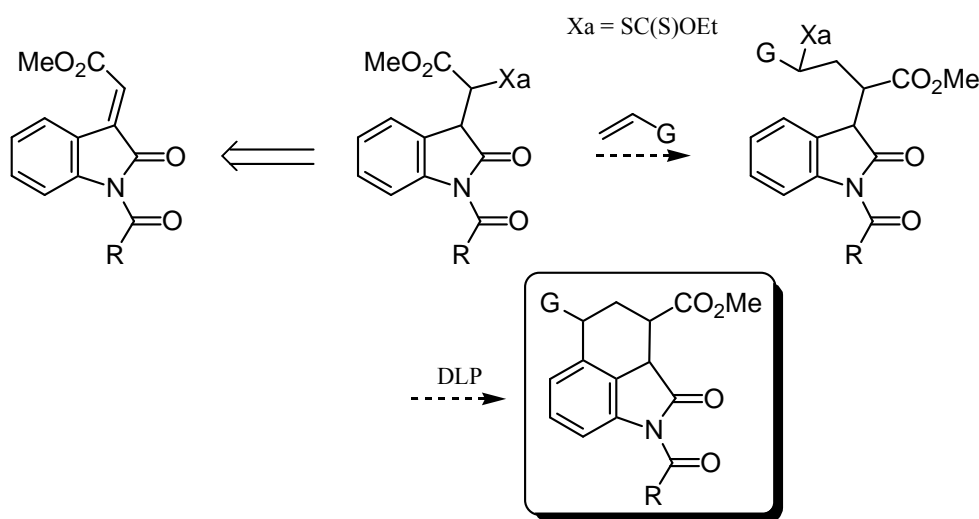


Schéma 5 accès à des analogues de l'acide lysergique

Le précurseur radicalaire **GB03** a déjà pu être préparé à partir de l'énamide **GB02** protégé par un groupement *isobutyloxycarbonyl*. Comme cela était prévisible, l'addition de Michael est régiosélective et on obtient ainsi le xanthate stabilisé par le groupement ester adjacent.

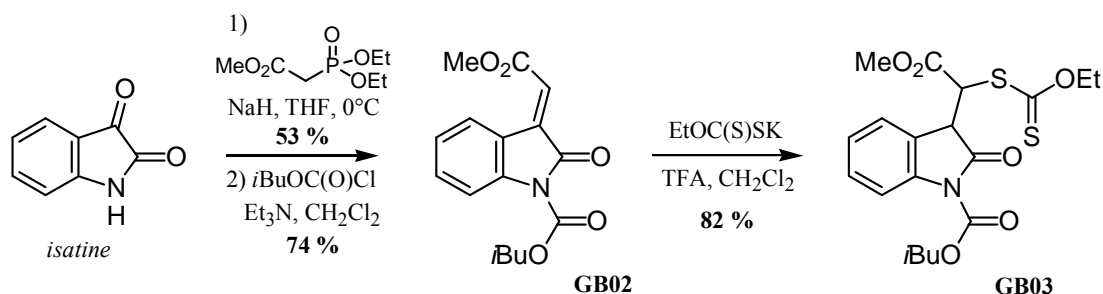


Schéma 6 synthèse du xanthate **GB03**

Les premiers essais d'addition radicalaire ont révélé la fragilité thermique de ce xanthate. Après quelques dizaines de minutes au reflux du 1,2-dichloroéthane, celui-ci subit en effet une β -élimination d'acide xanthique pour redonner l'énone **GB02**.

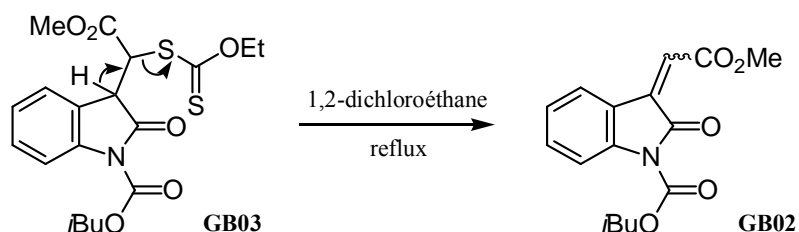
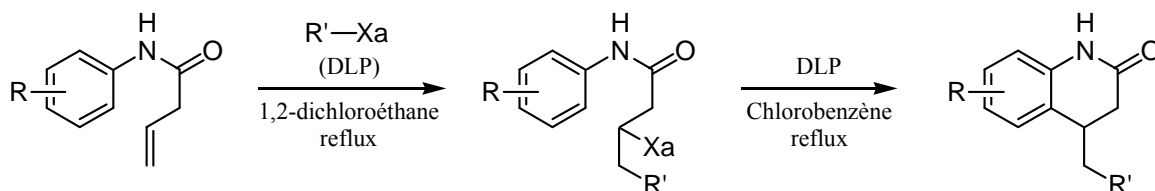


Schéma 7 instabilité thermique de **GB03**

Cette élimination est néanmoins assez lente à température ambiante et il serait certainement possible de contourner ce problème en amorçant la réaction avec le système triéthylborane / oxygène.

III. Nouvelle voie d'accès aux dihydroquinoléinones

Au cours du dernier chapitre de ce manuscrit, la préparation de dihydroquinoléinones substituées en position 4 a été décrite. Celle-ci met en jeu une addition intermoléculaire sur un amide aromatique allylique, suivie d'une cyclisation radicalaire aromatique.



La rétrosynthèse initiale prévoyait la formation des précurseurs de cyclisation par l'addition de Michael précédemment décrite. Nous avons ainsi montré que l'addition d'acide

xanthique sur un énamide requiert une désactivation de l'azote par un groupement carbonylé. Cependant la présence de l'amide libre s'est révélée nécessaire à une bonne marche de la cyclisation radicalaire aromatique, ce qui compliquait grandement la préparation des précurseurs et nous a conduits à explorer la voie du schéma 8, plus directe.

La chimie par transfert de xanthate permet d'introduire toutes sortes de fonctionnalités, ce qui laisse imaginer le nombre de combinaisons accessibles en modifiant à la fois la partie aromatique et la partie xanthate. De plus des modifications ultérieures permettent encore d'élargir la structure des composés accessibles par cette méthode. Par exemple, l'addition du xanthate dérivé de l'acétate d'éthyle suivie d'une cyclisation a conduit au produit **IV-37**. Ce dernier pourrait, après protection, conduire aisément à un dérivé tricyclique en présence d'une base forte non nucléophile.

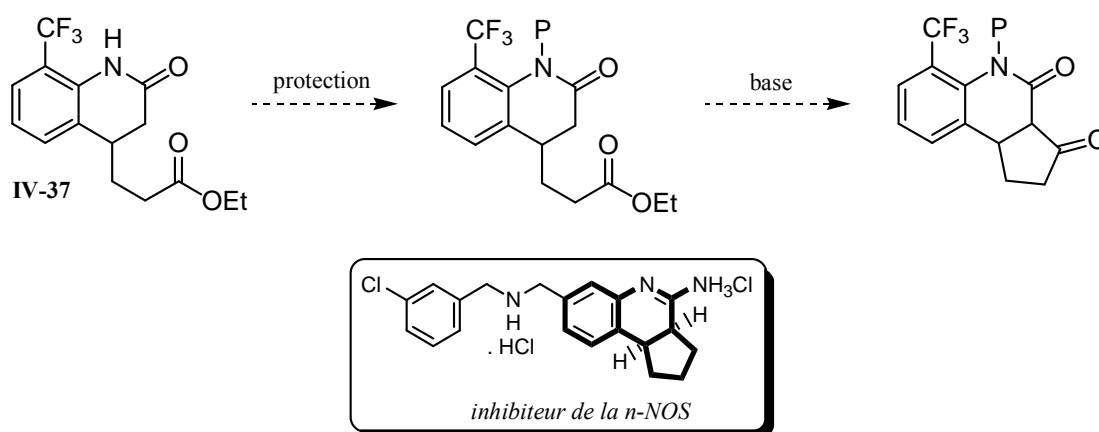


Schéma 9 formation d'une dihydroquinoléinone tricyclique ?

Les dihydroquinoléinones possédant un groupement électroattracteur en position 3 sont particulièrement intéressantes d'un point de vue pharmacologique. Nous accédons ainsi en quelques étapes à une structure certainement peu aisée à obtenir par d'autres méthodes.

Partie expérimentale

Abbreviations

Units

°C	degree Celsius
g	gram
h	hour
l	litre
min	minute
mol	mole

Chemical groups and molecules

Ac	acetyl
AIBN	α,α' -azo-bis-isobutyronitrile
Ar	aromatic
Bn	benzyl
Bu	butyl
CSA	camphorsulphonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	dichloromethane
DLP	lauroyl peroxide
DMF	dimethylformamide
Et	ethyl
HMPA	hexamethylphosphorotriamide
Me	methyl
HMDS	hexamethyldisilazane
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
Petrol	petroleum ether (35-60 °C)
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
Pr	propyl
PTSA	<i>p</i> -toluenesulphonic acid
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TMS	trimethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
Tf	triflyl

Others

aq.	aqueous
r.t	room temperature
TLC	thin layer chromatography

Purification of solvents and reagents

Solvents:

Acetone	used as such (SDS)
Acetonitrile	distilled over calcium hydride
Benzene	used as such (SDS)
Chlorobenzene	used as such (SDS)
Cyclohexane	used as such (SDS)
1,2-Dichloroethane	used as such (SDS)
Dichloromethane	distilled over calcium hydride
Diethyl ether	distilled from sodium/benzophenone
Dimethylformamide	distilled over calcium hydride
Tetrahydrofuran	distilled from potassium/benzophenone

Reagents:

Diisopropylamine	distilled over calcium hydride
<i>N</i> -bromosuccinimide	crystallized from hot acetic acid
Pyridine	distilled over potassium hydroxide
Triethylamine	distilled over calcium hydride

Other reagents were used as provided by chemical companies.

General methods for analyses

Melting points (**Mp**) were determined on a Reichert apparatus and are uncorrected.

NMR experiments were performed in deuteriated solvent on a Bruker AMX 400 or Advance DPX 400.

¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz. The solvent is given for each product. The chemical shifts are expressed in part per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm) or tetramethylsilane. Data are reported as follows: chemical shift, integration, multiplicity (b: broad, s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet (limits are therefore given as chemical shifts)), coupling constant (ⁿJ) and assignment.

¹³C NMR spectra were recorded at 100 MHz. The chemical shifts are expressed in part per million (ppm) referenced to the central peak of CDCl₃ (77.1 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity, coupling constant (ⁿJ) and substitution (CH₃, CH₂, CH and C for quaternary).

Mass spectra (**MS**) were obtained on a Hewlett-Packard HP 5989B spectrometer *via* GC/MS coupling with a Hewlett-Packard HP 5890 chromatograph. Chemical ionisation was obtained with ammonia. Mass are reported as *m/z*.

Infrared spectra (**IR**) were obtained on a Perkin-Elmer FT 1600 instrument using either NaCl plates (neat liquids and oils) or NaCl cells (using a solution of the product in carbon tetrachloride). Data are reported in terms of frequency of absorption (ν , cm⁻¹).

Elemental analyses were performed by Service de Microanalyse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91198 Gif-sur-Yvette (France).

All reactions were monitored by thin-layer chromatography on Merck silica gel precoated 60F₂₅₄ plates.

Chapter II

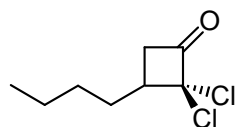
Part One : Cyclobutanones

I. Synthesis of cyclobutanones

I.1. General procedure for the synthesis of 2,2-dichlorocyclobutanones

A two-necked round-bottom flask fitted with a dropping funnel was charged with the appropriate olefin (n mmol), zinc dust ($3n$ mmol) and anhydrous diethyl ether ($6n$ ml). The flask was then half-submerged in the sonicator water bath. The sonication was started and a solution of trichloroacetyl chloride ($1.5n$ mmol) in dry ether ($2n$ ml) was added dropwise over 2 h while keeping the bath temperature below 20°C with ice. The sonication was continued for 30 min before the reaction mixture was filtered through Celite and diluted with ether. The organic layer was successively washed with water ($5n$ ml), 0.5N HCl aq., ($5n$ ml), saturated NaHCO_3 aq. ($6n$ ml) and saturated NaCl aq. ($6n$ ml), dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

3-(*n*-butyl)-2,2-dichloro-cyclobutanone

II-01


$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$
 Mol. Wt.: $195.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale yellow oil
 Yield: 90 %

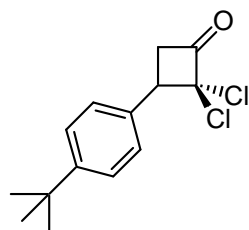
Prepared from 3.00 ml (24.2 mmol) of 1-hexene, 4.75 g (72.6 mmol) of zinc dust and 4.0 ml (35.9 mmol) of trichloroacetyl chloride. The crude orange oil was subjected to flash column chromatography in Petrol / Et_2O (8 %) to give 4.25 g of pure **II-01**.

I.R (CCl_4) 2960, 2932, 2862, 1811 cm^{-1}

MS (m/z) 213 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.94 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$), 1.35-1.49 (4H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 2.97 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 17.3 \text{ Hz}$ and $^3J_{\text{HH}} = 9.2 \text{ Hz}$), 3.35 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 17.3 \text{ Hz}$ and $^3J_{\text{HH}} = 9.5 \text{ Hz}$)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 13.9 (CH_3), 22.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 31.1 (CH_2), 46.0 (CH), 47.8 (CH_2), 88.4 (C), 193.1 (C)

3-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-2,2-dichloro-cyclobutanone**II-06**

$C_{14}H_{16}Cl_2O$
 Mol. Wt.: 271.18 g.mol⁻¹
 Yellow solid
 Yield: 86 %
 Mp: 92-93 °C

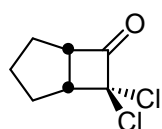
Prepared from 3.00 ml (16.4 mmol) of *p*-*t*butylstyrene, 3.21 g (49.1 mmol) of zinc and 2.74 ml (24.6 mmol) of trichloroacetyl chloride. The crude yellow solid was purified by two crystallisations from petroleum ether (35-60 °C) to give 3.82 g of the title compound.

I.R (CCl₄) 2965, 2869, 1815 cm⁻¹

MS (m/z) 288 [M+NH₄]⁺, 271 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 3.54 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.6 Hz and ³J_{HH} = 10.2 Hz, CH-C=O), 3.71 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.6 Hz and ³J_{HH} = 10.4 Hz, CH-C=O), 4.22 (1H, dd, ³J_{HH} = 10.4 Hz and ³J_{HH} = 10.2 Hz, CH-Ar), 7.24-7.28 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 31.3 (CH₃), 34.6 (C), 45.9 (CH₂), 50.2 (CH), 89.6 (C), 125.5 (CH), 127.8 (CH), 131.4 (C), 151.4 (C), 192.3 (C)

7,7-Dichloro-bicyclo[3.2.0]heptan-6-one**II-08**

$C_7H_8Cl_2O$
 Mol. Wt.: 179.04 g.mol⁻¹
 Yield: 97 %
 Pale yellow oil

Prepared from 0.80 ml (9.08 mmol) of cyclopentene, 1.78 g (27.2 mmol) of zinc dust and 1.52 ml (13.6 mmol) of trichloroacetyl chloride. The crude brown liquid was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (1 to 3%) to give 1.58 g of **II-08**.

I.R (CCl₄) 2963, 2872, 1803, 1440, 1026 cm⁻¹

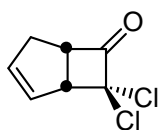
MS (m/z) 198, 196 [M+NH₄]⁺, 181, 179 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.49-1.69 (2H, m), 1.77-1.89 (2H, m), 2.20 (1H, dd, ²J_{HH} = 12.6 Hz and ³J_{HH} = 6.0 Hz), 2.25-2.31 (1H, m), 3.39 (1H, t, ³J_{HH} = 8.0 Hz, CH-CCl₂), 4.04 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz and ³J_{HH} = 7.8 Hz, CH-C=O)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 25.7 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.4 (CH₂), 52.5 (CH), 62.2 (CH), 88.2 (C), 199.5 (C)

7,7-Dichloro-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one

II-10

 $C_7H_6Cl_2O$ Mol. Wt.: 177.03 g.mol⁻¹

Yield: 76 %

Pale yellow oil

To a magnetically stirred solution of 23.0 g (353 mmol) of freshly distilled cyclopentadiene in heptane (100 ml) were added simultaneously over 4.5 h a solution of 10.0 ml (104 mmol) of dichloroacetyl chloride in heptane (50 ml) and a solution of 17.0 ml of triethylamine in heptane (50 ml). The resulting mixture was then stirred overnight before ice-cold water (100 ml) was added. The organic layer was separated, washed successively with 0.5N HCl aq. (200 ml), saturated NaHCO₃ aq. (2 x 150 ml) and saturated NaCl aq. (200 ml), dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The resulting brown oil was then distilled bulb-to-bulb to give 14.0 g of pure **II-10**.

I.R (CCl₄) 3067, 2918, 2853, 1778, 1071 cm⁻¹

MS (m/z) 196, 194 [M+NH₄]⁺, 179, 177 [M+H]⁺

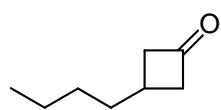
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.58 (1H, dddd, ²J_{HH} = 17.5 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HH} = 2.2 Hz and ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, CHH-C=C), 2.79-2.87 (1H, m, CHH-C=C), 4.06-4.10 (1H, m, CH-C=O), 4.26-4.30 (1H, m, CH-CCl₂), 5.80-5.83 (1H, m), 6.03-6.07 (1H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 35.2 (CH₂), 58.5 (CH), 59.5 (CH), 88.0 (C), 128.4 (CH), 136.8 (CH), 197.6 (C)

I.2. General procedure for the dechlorination of dichlorocyclobutanones

To a rapidly stirred solution of the dichlorocyclobutanone (n mmol) in glacial acetic acid (2n ml) was added portionwise zinc dust (10n mol). The mixture was then heated at 100°C during 2 h. After cooling to r.t, the greenish suspension was filtered over a pad of Celite and diluted with Et₂O. The ethereal phase was then successively washed with water (3 x 5n ml), saturated NaHCO₃ aq. (2 x 3n ml) and saturated NaCl aq. (5n ml), dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

3-(n-butyl)cyclobutanone

II-04


C₈H₁₄O
Mol. Wt.: 126.20 g.mol⁻¹
colourless liquid
Yield: 87%

Prepared from 3.05 g (15.6 mmol) of **II-01** and 3.07 g (46.9 mmol) of zinc. Purification by flash column chromatography in Petrol / Et₂O (8%) afforded 1.72 g of **II-04**.

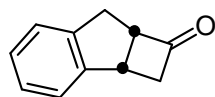
I.R (CCl₄) 2962, 1786 cm⁻¹

MS (m/z) 144 [M+NH₄]⁺, 127 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.92 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 1.27-1.38 (4H, m), 1.54-1.61 (2H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.0 (CH₃), 22.4 (CH₂), 23.8 (CH₂), 30.4 (CH), 36.1 (CH₂), 52.5 (CH₂), 208.8 (C)

2,2a,7,7a-Tetrahydro-cyclobuta[a]inden-1-one

II-05


C₁₁H₁₀O
Mol. Wt.: 158.20 g.mol⁻¹
White solid
Yield: 95 %

Prepared from 1.26 g (5.55 mmol) of dichlorocyclobutanone and 3.63 g (55.5 mmol) of zinc. The crude yellow oil was purified by flash column chromatography in Petrol / Et₂O (7%) to give 0.83 g of **II-05**.

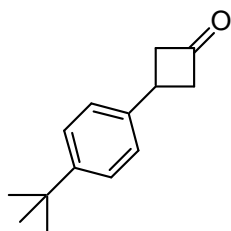
I.R (CCl₄) 2960, 1775, 1480, 1460, 1095, 755 cm⁻¹

MS (m/z) 176 [M+NH₄]⁺, 159 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.90 (1H, d, ³J_{HH} = 17.1 Hz), 3.08-3.16 (1H, m), 3.32 (1H, d, ³J_{HH} = 17.1 Hz), 3.57-3.66 (1H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 7.21-7.26 (3H, m), 7.29-7.33 (1H, m)

3-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-cyclobutanone

II-07



$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$
 Mol. Wt.: 202.29 g.mol⁻¹
 Yield: 96 %
 Colourless crystals
 Mp: 82-83 °C (Et₂O)

Prepared from 2.26 g (8.34 mmol) of **II-06** and 5.45 g (83.40 mmol) of zinc. The crude white solid was crystallised from diethyl ether to give 1.61 g of pure **II-07**.

IR (CCl₄) 2963, 2927, 2855, 1791 cm⁻¹

MS (m/z) 220 [M+NH₄]⁺, 203 [M+H]⁺

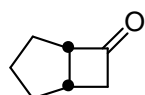
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 3.23-3.29 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.65 (1H, qt, ³J_{HH} = 8.6 Hz, CH-Ar), 7.25-7.28 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 27.9 (CH), 31.3 (CH₃), 34.4 (C), 54.7 (CH₂), 125.5 (CH), 126.2 (CH), 140.5 (C), 149.5 (C), 207.0 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 82.95 %	H: 8.91 %
	C ₁₄ H ₁₈ O requires:	C: 83.12 %	H: 8.97 %

Bicyclo[3.2.0]heptan-6-one

II-09



$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$
 Mol. Wt.: 110.15 g.mol⁻¹
 Yield: 65 %
 Colourless liquid

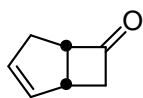
Prepared from 1.56 g (8.72 mmol) of **II-08** and 5.70 g (87.15 mmol) of zinc. Purification by flash column chromatography in Petrol / Et₂O (5%) gave 0.62 g of **II-09**.

IR (CCl₄) 2950, 2862, 1775, 1077 cm⁻¹

MS (m/z) 128 [M+NH₄]⁺, 111 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.51-1.88 (5H, m), 2.00-2.07 (1H, m), 2.49 (1H, ddd, ²J_{HH} = 18.4 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz and ⁴J_{HH} = 3.4 Hz), 2.84-2.92 (1H, m), 3.19 (1H, ddd, ²J_{HH} = 18.4 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz and ⁴J_{HH} = 4.5 Hz), 3.51-3.57 (1H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 24.6 (CH₂), 28.4 (CH), 29.7 (CH₂), 32.6 (CH₂), 51.4 (CH₂), 64.4 (CH), 214.9 (C)

Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one**II-11**

C_7H_8O
 Mol. Wt.: 108.14 g.mol⁻¹
 Yield: 64 %
 Colourless liquid

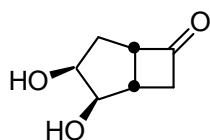
Prepared from 13.0 g (73.4 mmol) of **II-10** and 47.7 g (0.73 mol) of zinc. The resulting yellow oil was distilled bulb-to-bulb to give 5.1 g of pure **II-11**.

I.R (CCl₄) 3055, 2918, 2853, 1778, 1071 cm⁻¹

MS (m/z) 126 [M+NH₄]⁺, 109 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.43-2.52 (1H, m, CHH-C=C), 2.65-2.74 (2H, m, CHH-C=C and CHH-C=O), 3.32 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.4 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz and ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, CHH-C=O), 3.44-3.51 (1H, m, CH-C=C), 3.83-3.90 (1H, m, CH-C=O), 5.77-5.80 (1H, m), 5.82-8.86 (1H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 34.9 (CH₂), 36.8 (CH), 54.3 (CH₂), 61.9 (CH), 132.3 (CH), 132.8 (CH), 213.3 (C)

I.3. Synthesis of cyclobutanone II-13**2,3-Dihydroxy-bicyclo[3.2.0]heptan-6-one****II-12**

$C_7H_{10}O_3$
 Mol. Wt.: 142.15 g.mol⁻¹
 Yield: 88 %
 White solid

To a stirred solution of 2.0 g (18.5 mmol) of **II-11** in acetone (90 ml) were added at r.t 2.75 g (20.4 mmol) of NMO and a few drops of distilled water. 1 ml (0.1 mmol) of a solution of OsO₄ (2.5% in *tert*-butanol) was added and stirring was continued for 24 h at the same temperature. Acetone was evaporated and the residue was directly subjected to flash column chromatography in DCM / MeOH (10%) to give 2.32 g of pure diol **II-12** as a non-separable (93:7) mixture of *exo* and *endo* isomers.

I.R (CCl₄) 3631, 3571, 2930, 1785, 1264, 1087 cm⁻¹

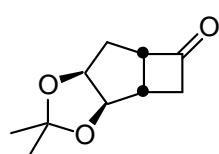
MS (m/z) 143 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , *exo* isomer) 1.96 (1H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, *CHH*-CHOH), 2.24 (1H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, *CHH*-CHOH), 2.33 (1H, bs), 2.50 (1H, bs), 2.64 (1H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 18.7$ Hz, $^3J_{\text{HHtrans}} = 4.8$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, *CHH*-C=O), 2.88-2.96 (1H, m, *CH*-CHOH), 3.25 (1H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 18.7$ Hz, $^3J_{\text{HHcis}} = 10.1$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz, *CHH*-C=O), 3.63-3.70 (1H, m, *CH*-C=O), 4.10 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, *CH*-CHOH), 4.36 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, *CH*₂-*CH*-OH)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , *exo* isomer) 33.3 (*CH*₂), 33.4 (*CH*), 48.7 (*CH*₂), 61.7 (*CH*), 73.4 (*CH*), 76.7 (*CH*), 208.9 (C)

4,4-Dimethyl-hexahydro-3,5-dioxa-cyclobuta[*a*]pentalen-2-one

II-13



$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$

Mol. Wt.: 182.22 g.mol⁻¹

Yield: 88 %

White solid

Mp: 34-35 °C

2.32 g (16.3 mmol) of diol **II-12** were stirred in 60 ml of a (1:1) mixture of acetone and 2,2-dimethoxypropane, in the presence of 38 mg (0.16 mmol) of CSA. After 1.5 h at r.t, solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 20%) to give 2.41 g (81%) of *exo*-**II-13** and 0.22 g (7%) of *endo*-**II-13**.

I.R (CCl₄) 2985, 2936, 1781, 1380, 1248, 1215 cm⁻¹

MS (m/z) 200 [*M*+NH₄]⁺, 183 [*M*+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.32 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.10 (1H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz), 2.26 (1H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz), 2.78 (1H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 18.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ Hz), 2.95-3.01 (1H, m, *CH*-CHO), 3.23 (1H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 18.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz), 3.76-3.83 (1H, m, *CH*-C=O), 4.59 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz), 4.83 (1H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 25.3 (*CH*₃), 27.9 (*CH*₃), 34.5 (*CH*), 35.2 (*CH*₂), 49.2 (*CH*₂), 64.2 (*CH*), 83.1 (*CH*), 86.8 (*CH*), 111.5 (C), 209.6 (C)

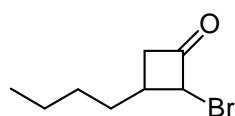
II. Synthesis of α -xanthylcyclobutanones

II.1. General procedure for the bromination of cyclobutanones

Method A. A solution of bromine (n mmol) in chloroform (n mmol) was added dropwise at 0 °C to a solution of the appropriate ketone (n mmol) and a few drops of acetic acid in chloroform (4n mmol). Stirring was continued at 0 °C until complete decoloration of the resulting orange mixture. The solution was then diluted with dichloromethane, washed successively with 10% Na₂S₂O₃ aq. and water, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

Method B. To a solution of the appropriate ketone (n mmol) and Et₃N (3n mmol) in dichloromethane (5 n ml) at -78 °C under argon was added dropwise TBSOTf (1.3n mmol). The mixture was stirred at the same temperature until no more starting ketone was detected and poured into 5% NaHCO₃ aq. The organic phase was separated, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude silyl enol ether was then stirred in dry THF (10n ml) at 0 °C before NBS (n mmol) was added in one portion. After 15 min, saturated NaHCO₃ aq. and ether were added. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

2-bromo-3-(n-butyl)-cyclobutanone

II-14


C₈H₁₃BrO
 Mol. Wt.: 205.09 g.mol⁻¹
 Pale yellow oil
 Yield: 77 %

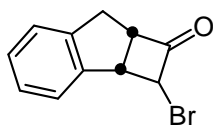
Prepared following method A from 0.82 g (6.5 mmol) of **II-04** and 333 μ l (6.5 mmol) of bromine. The crude orange oil was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3%) to give 1.03 g of **II-14**.

I.R (CCl₄) 2961, 1794 cm⁻¹

MS (m/z) 224, 222 [M+NH₄]⁺, 207, 205 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.93 (3H, t, ³J_{HH} = 6.9 Hz), 1.33-1.48 (4H, m), 1.64-1.82 (2H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.78 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.3 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz and ⁴J_{HH} = 2.6 Hz), 3.14-3.22 (1H, m), 4.59 (1H, dt, ³J_{HH} = 7.1 Hz and ⁴J_{HH} = 2.6 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.0 (CH₃), 22.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 34.7 (CH₂), 37.3 (CH), 49.2 (CH₂), 53.9 (CH), 200.3 (C)

2-Bromo-2,2a,7,7a-tetrahydro-cyclobuta[a]inden-1-one**II-15**

$C_{11}H_9BrO$
 Mol. Wt.: 237.09 g.mol⁻¹
 Beige solid
 Mp: 49-50 °C
 Yield: 86 %

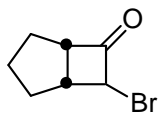
Prepared following method A from 2.09 g (13.22 mmol) of **II-05** and 0.71 ml (13.89 mmol) of bromine. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5%) afforded 2.70 g of **II-15**.

I.R (CCl₄) 2923, 2853, 1793, 1459 cm⁻¹

MS (m/z) 256, 254 [M+NH₄]⁺, 239, 237 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 3.12 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.7 Hz and ³J_{HH} = 9.4 Hz), 3.39 (1H, d, ²J_{HH} = 16.7 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 4.32 (1H, dd, ³J_{HH} = 9.4 Hz and ³J_{HH} = 8.8 Hz, CH-CHBr), 5.51 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz and ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, CH-Br), 7.25-7.36 (4H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 35.0 (CH₂), 44.2 (CH), 55.5 (CH), 59.8 (CH), 125.3 (CH), 126.7 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 138.8 (C), 143.5 (C), 203.6 (C)

7-Bromo-bicyclo[3.2.0]heptan-6-one**II-16**

C_7H_9BrO
 Mol. Wt.: 189.05 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 65 %

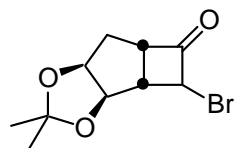
Prepared following method B from 0.65 g (5.91 mmol) of **II-09**, 1.77 ml (7.68 mmol) of TBSTf, 2.5 ml of Et₃N (17.73 mmol) and 1.05 g (5.91 mmol) of NBS. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5%) afforded 0.72 g of **II-16** as a (94:6) mixture of diastereoisomers.

I.R (CCl₄) 2955, 2865, 1785, 1443 cm⁻¹

MS (m/z) 208, 206 [M+NH₄]⁺, 110 [M-Br+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 1.51-1.83 (3H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.09 (2H, dt, ²J_{HH} = 14.2 Hz and ³J_{HH} = 6.2 Hz), 3.05 (1H, dt, ³J_{HH} = 4.0 Hz and ³J_{HH} = 7.4 Hz, CH-CHBr), 3.76-3.82 (1H, m, CH-C=O), 4.40 (1H, dd, ³J_{HH} = 4.0 Hz and ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, CH-Br)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 25.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 32.7 (CH₂), 42.7 (CH), 53.2 (CH), 63.2 (CH), 206.3 (C)

2-Bromo-4,4-dimethyl-hexahydro-3,5-dioxa-cyclobuta[a]pentalen-1-one**II-17** $C_{10}H_{13}BrO_3$ Mol. Wt.: 261.11 g.mol⁻¹

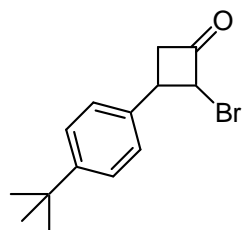
Viscous pale yellow oil

Prepared following method B from 1.52 g (8.35 mmol) of **II-13**, 2.50 ml (10.86 mmol) of TBSOTf, 3.5 ml of Et₃N (25.05 mmol) and 1.56 g (8.77 mmol) of NBS. The crude orange oil was directly used in next step.

IR (CCl₄) 2986, 2936, 1790, 1374, 1245, 1215, 1164 cm⁻¹

MS (m/z) 263, 261 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 1.33 (2H, s), 1.35 (1H, s), 1.47 (2H, s), 1.51 (1H, s), 2.02-2.08 (0.33H, m, CHH-CHO), (0.66H, ddd, ²J_{HH} = 15.2 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz and ³J_{HH} = 6.0 Hz, CHH-CHO), 2.29-2.37 (0.66H, m, CHH-CHO), 2.43-2.50 (0.33H, m, CHH-CHO), 3.06 (0.66H, dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz and ³J_{HH} = 6.9 Hz, CH-CHBr), 3.33-3.38 (0.33H, m, CH-CHBr), 3.91-4.00 (1H, m, CH-C=O), 4.68 (0.66H, dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz and ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, CH-Br), 4.70-4.75 (0.33H, m, CH₂-CHO), 4.80 (0.33H, d, ³J_{HH} = 4.0 Hz, CH-CHO), 4.82 (0.66H, d, ³J_{HH} = 4.5 Hz, CH-CHO), 4.88-5.03 (0.66H, m, CH₂-CHO), 5.26 (0.33H, dd, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ⁴J_{HH} = 3.3 Hz)

2-Bromo-3-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-cyclobutanone**II-18**

$C_{14}H_{17}BrO$
 Mol. Wt.: 281.19 g.mol⁻¹
 Viscous pale yellow oil
 Yield: 79 %

Prepared following method B from 206 mg (1.02 mmol) of **II-07**, 0.30 ml (1.31 mmol) of TBSOTf, 0.41 ml of Et₃N (17.73 mmol) and 185 mg (1.04 mmol) of NBS. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (1 to 5%) gave 228 mg of **II-18**.

I.R (CCl₄) 2962, 1799, 1518, 1105 cm⁻¹

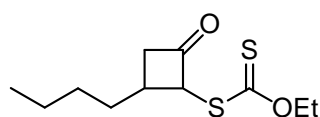
MS (m/z) 298, 296 [M+NH₄]⁺, 281 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 3.37 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.3 Hz, ³J_{HH} = 9.4 Hz and ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, CHH-C=O), 3.49 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.3 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz and ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, CHH-C=O), 3.73-3.80 (1H, m, CH-Ar), 5.04 (1H, dt, ³J_{HH} = 7.9 Hz and ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, CH-Br), 7.30-7.32 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 31.3 (CH₃), 40.8 (CH), 50.1 (CH₂), 55.7 (CH), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 136.7 (C), 150.7 (C), 198.1 (C)

II.2. General procedure for the preparation of xanthates

To a stirred solution of the 2-bromocyclobutanone (n mmol) in acetone (n ml) at 0°C was added *O*-alkylxanthogenate salt (1.1n-1.5n mmol). The mixture was stirred at r.t until complete consumption of the starting bromide. Acetone was evaporated under reduced pressure and the residue was taken up in ether. The ethereal layer was then washed with water and brine, dried over sodium sulphate, filtered and evaporated *in vacuo*.

Dithiocarbonic acid (2-butyl-4-oxo-cyclobutyl) ester ethyl ester**II-03**

$C_{11}H_{18}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 246.39 g.mol⁻¹
 Yellow oil
 Yield: 71 %

Reaction of 3.12 g (15.22 mmol) of **II-14** and 2.68 g (16.74 mmol) of *O*-ethylxanthogenate potassium salt afforded 2.66 g of xanthate **II-03** after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3 %).

I.R (CCl₄) 2959, 2928, 2859, 1792, 1232, 1113, 1049 cm⁻¹

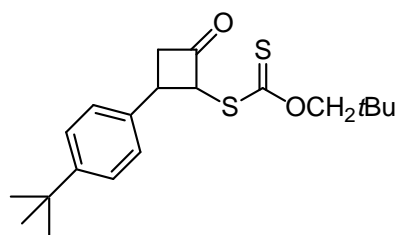
MS (m/z) 264 [M+NH₄]⁺, 247 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.86-0.94 (3H, m), 1.30-1.45 (4H, m), 1.42 (3H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 1.63-1.75 (1H, m, CHH-CH-CHS), 1.63-1.75 (1H, m, CHH-CH-CHS), 2.54-2.65 (1H, m, CH-CHS), 2.79 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.5 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz and ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, CHH-C=O), 2.79 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.5 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz and ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, CHH-C=O), 4.59 (1H, dt, ³J_{HH} = 8.0 Hz and ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, CH-S), 4.64 (2H, q, ³J_{HH} = 7.1 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.5 (CH₃), 13.8 (CH₃), 22.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 33.3 (CH), 35.3 (CH₂), 50.5 (CH₂), 64.0 (CH), 70.7 (CH₂), 201.5 (C), 211.2 (C)

Dithiocarbonic acid [2-(4-*tert*-butyl-phenyl)-4-oxo-cyclobutyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

II-21



C₂₀H₂₈O₂S₂
Mol. Wt.: 364.57 g.mol⁻¹
White solid
Mp: 99-100.5 °C
Yield: 83 %

Prepared from 227 mg (0.81 mmol) of **II-18** and 226 mg (1.21 mmol) of *O*-neopentylxanthogenate potassium salt. The crude oil was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (1 to 5 %) to give 244 mg of **II-21**.

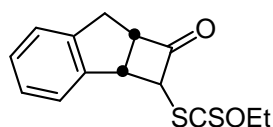
I.R (CCl₄) 2960, 1791, 1472, 1367, 1274, 1230, 1064 cm⁻¹

MS (m/z) 382 [M+NH₄]⁺, 365 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 0.98 (9H, s, (CH₃)₃C-CH₂O), 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 3.38 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.6 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz and ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, CHH-C=O), 3.53 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.6 Hz, ³J_{HH} = 9.4 Hz and ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, CHH-C=O), 3.89 (1H, q, ³J_{HH} = 8.8 Hz, CH-Ar), 4.22 (1H, d, ³J_{HH} = 10.8 Hz, CHH-O), 4.26 (1H, d, ³J_{HH} = 10.8 Hz, CHH-O), 5.08-5.11 (1H, m, CH-S), 7.31-7.34 (2H, m), 7.40-7.43 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 20.2 (CH₃), 31.0 (CH₃), 31.5 (C), 34.0 (C), 35.8 (CH), 51.5 (CH₂), 64.4 (CH), 83.9 (CH₂), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 137.2 (C), 150.1 (C), 200.7 (C), 210.8 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 66.12 %	H: 7.63 %
	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ S ₂ requires:	C: 65.89 %	H: 7.74 %

Dithiocarbonic acid ethyl ester (1-oxo-2,2a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclobuta[a]inden-2-yl) ester**II-19**

$C_{14}H_{14}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 278.39 g.mol⁻¹
 Viscous red oil
 Yield: 62 %

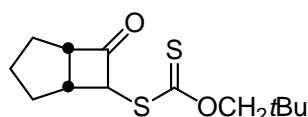
Reaction of 2.70 g (11.39 mmol) of **II-15** and 2.20 g (13.70 mmol) of *O*-ethylxanthogenate potassium salt afforded 1.96 g of pure **II-19** after a flash column chromatography in Petrol / EtOAc (6 to 7 %).

I.R (CCl₄) 3068, 3022, 2982, 2921, 2849, 1782, 1228, 1045 cm⁻¹

MS (m/z) 296 [M+NH₄]⁺, 279 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 1.43 (3H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 3.15 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.8 Hz and ³J_{HH} = 9.6 Hz), 3.36 (1H, d, ²J_{HH} = 16.8 Hz), 4.14-4.21 (1H, m), 4.48-4.52 (1H, m, CH-CHS), 4.60-4.72 (2H, m), 5.79 (1H, dd, ³J_{HH} = 9.1 Hz and ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, CH-S), 7.23-7.30 (4H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 13.8 (CH₃), 34.4 (CH₂), 42.9 (CH), 60.8 (CH), 66.8 (CH), 71.0 (CH₂), 125.4 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 128.3 (CH), 139.2 (C), 143.5 (C), 206.2 (C), 212.5 (C)

Dithiocarbonic acid *neo*-pentyl ester (7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl) ester**II-23**

$C_{13}H_{20}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 272.43 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 72 %

Prepared from 250 mg (1.32 mmol) of **II-16** and 0.37 g (1.98 mmol) of *O*-neopentylxanthogenate potassium salt. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2%) afforded 0.34 g of **II-23**.

I.R (CCl₄) 2958, 2868, 1779, 1467, 1367, 1232, 1063 cm⁻¹

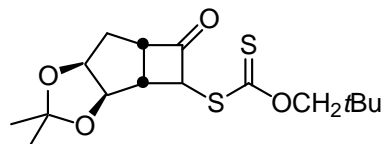
MS (m/z) 290 [M+NH₄]⁺, 273 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 1.01 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.33-1.44 (0.7H, m), 1.57-1.88 (3.3H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.92-2.98 (0.3H, m, CH-CHS), 3.41 (0.7H, dt, ³J_{HHcis} = 9.7 Hz and ³J_{HH} = 7.9 Hz, CH-CHS), 3.71 (0.7H, dt, ³J_{HH} = 7.9 Hz and ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, CH-C=O), 3.70-3.76 (0.3H, m, CH-C=O), 4.21-4.29 (2H, m, CH₂-O), 4.48 (0.3H, dd, ³J_{HHtrans} = 5.2 Hz and ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, CH-S), 5.47 (0.7H, dd, ³J_{HHcis} = 9.7 Hz and ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, CH-S)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major (minor) isomer) 25.8 (25.1, CH_2), 26.5 (CH_3), 28.2 (29.2, CH_3), 30.8 (32.9, CH_2), 31.8 (C), 36.0 (39.4, CH), 63.0 (62.9, CH), 63.9 (63.8, CH), 84.2 (84.1, CH_2), 212.5 (209.6, C)

Dithiocarbonic acid (4,4-dimethyl-1-oxo-hexahydro-3,5-dioxacyclobuta[*a*]pentalen-2-yl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

II-22



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$
Mol. Wt.: 344.49 g.mol⁻¹
Viscous pale yellow oil
Yield: 50 % (2 steps)

Prepared from 2.18 g (8.35 mmol, theoretical quantity) of **II-17** and 1.80 g (9.66 mmol) of *O*-neopentylxanthogenate potassium salt. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 12%) afforded 1.45 g of xanthate **II-22** as a (2:1) mixture of diastereoisomers.

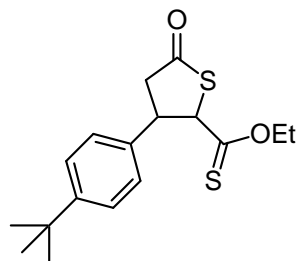
I.R (CCl_4) 2927, 2854, 1782, 1278, 1230, 1066 cm⁻¹

MS (*m/z*) 345 [*M*+*H*]⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 1.00 (6H, s), 1.02 (3H, s), 1.22 (1H, s), 1.24 (2H, s), 1.47 (2H, s), 1.50 (1H, s), 2.03 (0.33H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, *CHH-CH-O*), 2.21 (0.66H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, *CHH-CH-O*), 2.32-2.40 (1H, m, *CHH-CH-O*), 3.62 (0.66H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz), 3.53 (0.33H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz), 3.90-3.99 (1H, m), 4.22-4.30 (2H, m), 4.62 (0.33H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz), 4.66-4.71 (0.33H, m), 4.85 (0.66H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, *CH-S*), 4.96-5.01 (1.33H, m), 5.54 (0.33H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, *CH-S*)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , *exo* isomer) 25.0 (CH_3), 26.5 (CH_3), 27.4 (CH_3), 31.8 (C), 34.2 (CH_2), 46.1, 61.5 (CH), 62.3 (CH), 82.8 (CH), 84.5 (CH_2), 86.5 (CH), 111.7 (C), 201.8 (C), 212.0 (C)

III. Rearrangement into thiolactones

3-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5-oxo-tetrahydro-thiophen-2-carbothioic acid *O*-ethyl ester**II-20**

$C_{17}H_{22}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 322.49 g.mol⁻¹
 yellow oil
 Yield: 43 %

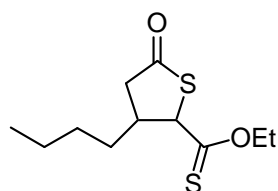
To a solution of 0.42 g (1.49 mmol) of 2-bromoketone **II-18** in acetone (4 ml) was added portionwise 0.36 g (2.24 mmol) of potassium *O*-ethylxanthogenate at r.t. The brown mixture was refluxed for 3 h, cooled to r.t and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in ether, washed with water and brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5%) gave 210 mg of **II-20**.

I.R (CCl₄) 2962, 2868, 1713, 1368, 1284, 1181, 1051, 910 cm⁻¹

MS (m/z) 338 [M+NH₄]⁺, 321 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 1.29-1.36 (12H, m, *t*-Bu and CH₃CH₂O), 2.93 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.1 Hz and ³J_{HH} = 9.0 Hz, CH-C=O), 3.21 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.1 Hz and ³J_{HH} = 7.5 Hz, CH-C=O), 4.12-4.18 (1H, m, CH-Ar), 4.50 (2H, q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 4.94 (1H, d, ³J_{HH} = 7.1 Hz, CH-S), 7.23-7.26 (2H, m), 7.35-7.38 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 13.1 (CH₃), 31.0 (CH₃), 34.2 (C), 47.7 (CH), 48.1 (CH₂), 65.3 (CH), 69.0 (CH₂), 125.5 (CH), 126.7 (CH), 135.8 (C), 150.5 (C), 204.5 (C), 216.1 (C)

3-(4-*n*-Butyl)-5-oxo-tetrahydro-thiophen-2-carbothioic acid *O*-ethyl ester**II-24**

$C_{11}H_{18}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 246.39 g.mol⁻¹
 Yellow oil
 Yield: 63 %

To a solution of 214 mg (0.87 mmol) of xanthate **II-03** in acetone (2 ml) was added 0.28 g (1.74 mmol) of potassium *O*-ethylxanthogenate. The brown mixture was refluxed for 1 h, then cooled to r.t and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in ether, washed with water and brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2%) gave 135 mg of **II-24** as a (8:1) mixture of diastereoisomers.

I.R (CCl₄) 2957, 2930, 2859, 1716, 1181, 1082, 1025 cm⁻¹

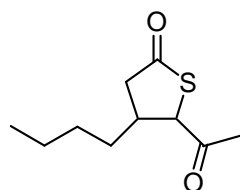
MS (m/z) 264 [M+NH₄]⁺, 247 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 0.83-0.94 (3H, m, CH₃-(CH₂)₃), 1.22-1.48 (5H, m), 1.40 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, CH₃CH₂O), 1.61-1.70 (1H, m), 2.37 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.8 Hz and ³J_{HH} = 7.5 Hz, CHH-C=O), 2.84-2.93 (1H, m, CH-CH-S), 3.01 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.8 Hz and ³J_{HH} = 7.2 Hz, CHH-C=O), 4.51-4.60 (3H, m, CH₂O and CH-S)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 13.4 (CH₃), 13.8 (CH₃), 22.4 (CH₂), 29.7 (CH₂), 33.1 (CH₂), 42.9 (CH), 46.9 (CH₂), 64.5 (CH), 69.3 (CH₂), 205.9 (C), 217.5 (C)

5-Acetyl-4-butyl-dihydro-thiophen-2-one

II-26



C₁₀H₁₆O₂S
Mol. Wt.: 200.30 g.mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 61 % (2 steps)

To a solution of 205 mg (1.0 mmol) of **II-14** in acetone (2 ml) was added 137 mg (1.2 mmol) of potassium thioacetate. The mixture was stirred for 1 h at r.t before ether and water were added. The organic layer was washed with 0.1N HCl aq. and brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

The resulting crude thioacetate **II-25** was then refluxed in acetone (2 ml) before adding 0.32 g (2.0 mmol) of potassium *O*-ethylxanthogenate. After 1 h, the mixture was cooled to r.t and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in ether, washed with 0.1N HCl aq. and brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5%) afforded 122 mg of **II-26** as a (87:13) mixture of diastereoisomers.

I.R (CCl₄) 2957, 2929, 2858, 1712, 1358, 1084, 1030 cm⁻¹

MS (m/z) 218 [M+NH₄]⁺

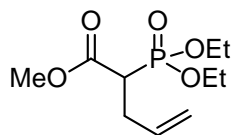
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 0.87-0.95 (3H, m, CH₃-(CH₂)₃), 1.25-1.38 (4H, m), 1.39-1.50 (1H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.36 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.9 Hz and ³J_{HH} = 5.6 Hz, CHH-C=O), 2.75-2.83 (1H, m, CH-CH-S), 2.89 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.9 Hz and ³J_{HH} = 7.1 Hz, CHH-C=O), 4.51-4.60 (1H, d, ³J_{HH} = 4.8 Hz, CH-S)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 13.8 (CH₃), 22.4 (CH₂), 28.0 (CH₃), 29.7 (CH₂), 33.0 (CH₂), 38.5 (CH), 46.4 (CH₂), 61.2 (CH), 203.4 (C), 205.3 (C)

IV. Intermolecular radical additions of α -xanthylcyclobutanones

2-(Diethoxy-phosphoryl)-pent-4-enoic acid methyl ester

II-43



$C_{10}H_{19}O_5P$
 Mol. Wt.: 250.23 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 70%

To an ice-cold stirred suspension of 0.27 g of NaH (11.3 mmol, 50 % in mineral oil) in dry THF (38 ml) was added dropwise 2.1 ml (11.6 mmol) of methyl diethylphosphonoacetate. After 30 min at 0 °C, 0.50 ml (5.8 mmol) of allyl bromide was added dropwise and the mixture was stirred for 5 h at r.t. Saturated NH₄Cl aq. and ethyl acetate were then added. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (50%) gave 1.01 g of pure phosphonate **II-43**.

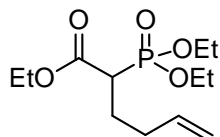
MS (m/z) 251 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.27-1.33 (6H, m), 2.50-2.71 (2H, m), 3.03 (1H, ddd, ²J_{HP} = 22.4 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz), 3.72 (3H, s), 4.08-4.19 (4H, m), 5.00-5.12 (2H, m), 5.17-5.28 (1H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 16.3 (CH₃), 30.9 (CH₂), 45.2 (CH, d, ¹J_{CP} = 130 Hz), 52.3 (CH₃), 62.6 (CH₂, d, ²J_{CP} = 6.5 Hz), 117.1 (CH₂), 134.4 (CH), 169.0 (C)

2-(Diethoxy-phosphoryl)-hex-5-enoic acid methyl ester

II-48



$C_{12}H_{23}O_5P$
 Mol. Wt.: 278.28 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 29%

To an ice-cold stirred suspension of 0.30 g of NaH (6.3 mmol, 50 % in mineral oil) in dry THF (10 ml) was added dropwise 1.1 ml (5.5 mmol) of triethyl phosphonoacetate. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C before 1.12 ml (11.0 mmol) of 4-bromobutene was added dropwise. The mixture was then refluxed for 8 h, quenched with a small amount of saturated NH₄Cl aq. and diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (60%) gave 0.44 g of pure phosphonate **II-48**.

I.R (CCl₄) 3479, 3078, 2982, 1735, 1256, 1162, 1024, 969 cm⁻¹

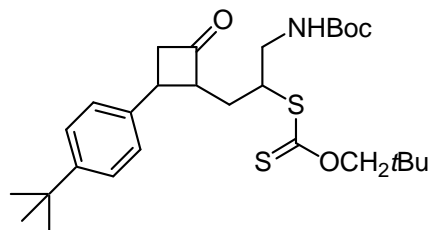
MS (m/z) 296 [M+NH₄]⁺, 279 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.28-1.37 (9H, m), 1.89-2.20 (4H, m), 2.98 (1H, ddd, $^2J_{\text{HP}} = 22.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz), 4.11-4.27 (6H, m), 5.00-5.07 (2H, m), 5.70-5.81 (1H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 14.1 (CH_3), 16.3 (CH_3), 26.0 (CH_2), 32.2 (CH_2 , d, $^2J_{\text{CP}} = 15.3$ Hz), 44.8 (CH , d, $^1J_{\text{CP}} = 130$ Hz), 61.3 (CH_2), 62.6 (CH_2 , d, $^2J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz), 116.1 (CH_2), 136.6 (CH), 169.0 (C)

General procedure for radical additions of xanthates onto olefins

A solution of the appropriate xanthate (n mmol) and olefin ($1.5n$ - $3n$ mmol) in 1,2-dichloroethane ($2n$ ml) was refluxed for 15 min under a stream of argon before lauroyl peroxide (DLP) was added ($5\%n$ mmol) from the top of the condenser. Portions of DLP ($3\%n$ mmol) were added every 90 min until complete consumption of the starting xanthate (TLC). The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was directly subjected to flash column chromatography.

Dithiocarbonic acid {1-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-2-[2-(4-*tert*-butyl-phenyl)-4-oxo-cyclobutyl]-ethyl} ester (2,2-dimethyl-propyl) ester**II-35**

$C_{28}H_{43}NO_4S_2$
 Mol. Wt.: 521.78 g.mol⁻¹
 Pale yellow oil
 Yield: 76%

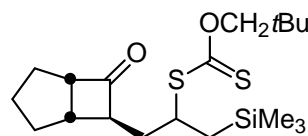
Reaction of 240 mg (0.66 mmol) of xanthate **II-21** and 155 mg (0.99 mmol) of *N*-Boc-allylamine afforded 260 mg of pure **II-35**, as a mixture of 4 diastereoisomers, after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2 to 10%). 20 mg (8%) of starting xanthate were also recovered during the purification.

I.R (CCl₄) 2964, 1783, 1719, 1503, 1366, 1225, 1170, 1068 cm⁻¹

MS (m/z) 539 [M+NH₄]⁺, 522 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, two main isomers) 0.98 (9H, s, (CH₃)₃C-CH₂O), 1.31 (4.5H, s, (CH₃)₃C-Ar), 1.33 (4.5H, s, (CH₃)₃C-Ar), 1.41 (4.5H, s, (CH₃)₃C-O), 1.43 (4.5H, s, (CH₃)₃C-O), 1.90-1.98 (0.5H, m), 2.00-2.08 (0.5H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 3.15-3.48 (4.5H, m), 3.50-3.59 (0.5H, m), 3.63-3.70 (0.5H, m), 3.72-3.80 (0.5H, m), 3.95-4.04 (1H, m, CH-S), 4.18-4.24 (2H, m, CH₂O), 4.84 (0.5H, t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, NH-Boc), 4.95 (0.5H, t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, NH-Boc), 7.24-7.30 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, two main isomers) 26.5 (CH₃), 28.3 (CH₃), 30.1 (CH₃), 30.5 (C), 31.3 (CH₃), 34.4 (C), 35.7 (36.1 CH), 43.3 (CH₂), 52.3 (52.4, CH₂), 63.7 (64.8, CH), 79.6 (C), 83.3 (83.5, CH₂), 125.6 (125.7, CH), 126.2 (CH), 139.0 (139.2, C), 149.7 (149.8, C), 155.8 (C), 208.0 (208.2, C), 212.3 (213.1, C)

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester [2-(7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-1-trimethylsilanylmethyl-ethyl] ester**II-36**

$C_{19}H_{34}O_2S_2Si$
 Mol. Wt.: 386.69 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 83 %

Reaction of 165 mg (0.61 mmol) of xanthate **II-23** and 291 μl (1.83 mmol) of allyltrimethylsilane afforded 195 mg of pure **II-36** after a flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3%).

I.R (CCl₄) 2956, 2870, 1770, 1224, 1067 cm⁻¹

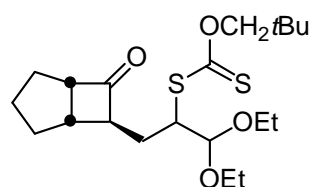
MS (m/z) 405 [M+NH₄]⁺, 388 [M+H]⁺, 225 [M-SC(S)OCH₂tBu+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 0.09 (4.5H, s), 0.11 (4.5H, s), 1.01-1.04 (9H, m, (CH₃)₃C), 1.05-1.09 (1H, m), 1.16 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.8 Hz and ³J_{HH} = 6.7 Hz), 1.56-1.80 (3H, m), 1.82-2.10 (5H, m), 2.56 (0.5H, dd, ³J_{HH} = 6.6 Hz and ³J_{HH} = 4.9 Hz), 2.69 (0.5H, dd, ³J_{HH} = 6.6 Hz and ³J_{HH} = 4.9 Hz), 2.76-2.87 (1H, m, CHS-CH₂-CH-C=O), 3.48-3.53 (1H, m, (CH₂)₃-CH-C=O), 3.89-3.97 (0.5H, m), 4.00 (0.5H, ddt, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz and ³J_{HH} = 8.3 Hz), 4.23-4.30 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) -0.6 (CH₃), 22.5 (CH₂), 23.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 26.6 (CH₃), 29.4 (CH₂), 31.8 (C), 32.8 (33.0), 35.7 (CH₂), 37.0 (CH), 37.3 (CH₂), 46.8 (CH), 61.3 (61.7, CH), 62.2 (62.3, CH), 84.2 (CH₂), 214.5 (C), 216.2 (C)

Dithiocarbonic acid [2,2-diethoxy-1-(7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-6-ylmethyl)-ethyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester

II-37



C₂₀H₃₄O₄S₂
Mol. Wt.: 402.61 g.mol⁻¹
Viscous colourless oil
Yield: 59 %

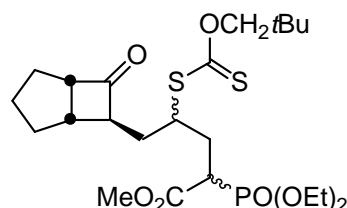
Reaction of 150 mg (0.55 mmol) of xanthate **II-23** and 168 µl (1.10 mmol) of acrolein diethoxyketal afforded 130 mg of pure **II-37** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2 to 5%).

I.R (CCl₄) 2958, 2871, 1771, 1368, 1227, 1067 cm⁻¹

MS (m/z) 421 [M+NH₄]⁺, 404 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 1.01 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.17-1.26 (6H, m), 1.52-1.76 (3H, m), 1.78-1.90 (2.5H, m), 1.96-2.03 (1.5H, m), 2.05-2.13 (0.5H, m), 2.30 (0.5H, ddd, ²J_{HH} = 14.6 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz and ³J_{HH} = 5.0 Hz), 2.53 (0.5H, dt, ³J_{HH} = 6.7 Hz and ³J_{HH} = 4.7 Hz), 2.62 (0.5H, dt, ³J_{HH} = 6.7 Hz and ³J_{HH} = 4.9 Hz), 2.80-2.90 (1H, m), 3.47-3.78 (5H, m), 4.09 (0.5H, ddd, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz and ³J_{HH} = 3.2 Hz, CH-S), 4.18 (0.5H, ddd, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz and ³J_{HH} = 3.0 Hz, CH-S), 4.23-4.30 (2H, m), 4.54 (0.5H, d, ³J_{HH} = 3.2 Hz, CH(OEt)₂), 4.56 (0.5H, d, ³J_{HH} = 3.0 Hz, CH(OEt)₂)

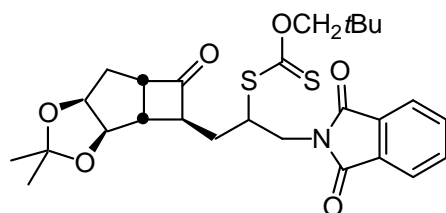
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 15.1 (15.2, CH₃), 25.2 (CH₂), 26.5 (CH₃), 27.7 (28.0, CH₂), 29.4 (CH₂), 31.8 (C), 32.6 (32.9, CH₂), 36.8 (37.1, CH₂), 52.0 (CH₂), 61.2 (CH₂), 61.8 (61.9, CH₂), 63.8 (64.0, CH), 64.6 (64.7, CH), 83.5 (83.6, CH₂), 103.7 (104.0, CH), 214.7 (215.0, C), 216.3 (216.5, C)

2-(Diethoxy-phosphoryl)-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-(7-oxo-bicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-pentanoic acid methyl ester**II-46'**

$C_{23}H_{39}O_7PS_2$
 Mol. Wt.: 522.66 g.mol⁻¹
 Viscous yellow oil
 Yield: 65 %

Reaction of 178 mg (0.65 mmol) of xanthate **II-46** and 243 mg (0.98 mmol) of olefin **II-43** afforded 221 mg of pure phosphonate **II-46'** as a complex mixture of diastereoisomers after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 60%).

MS (m/z) 523 [M+H]⁺

Dithiocarbonic acid [2-(4,4-dimethyl-1-oxo-hexahydro-3,5-dioxacyclobuta[a]pentalen-2-yl)-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-ethyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester**II-38**

$C_{27}H_{33}NO_6S_2$
 Mol. Wt.: 531.69 g.mol⁻¹
 White foam
 Yield: 73 %

Reaction of 400 mg (1.16 mmol) of xanthate **II-22** and 434 mg (2.32 mmol) of *N*-allylphtalimide afforded 450 mg of pure **II-38** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (12 to 20%).

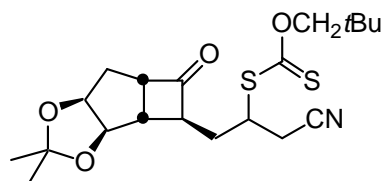
I.R (CCl₄) 2961, 2936, 1778 (C=O), 1722 (N-C=O), 1392, 1226, 1224, 1066 (C=S) cm⁻¹

MS (m/z) 549 [M+NH₄]⁺, 532 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 1.00 (9H, s), 1.30 (1.5H, s), 1.32 (1.5H, s), 1.47 (3H, s), 1.92-2.01 (1H, m), 2.10-2.29 (3H, m), 2.60 (0.5H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 2.68 (0.5H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 3.19-3.26 (0.5H, m), 3.27-3.33 (0.5H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.22-4.30 (3H, m), 4.73 (0.5H, d, ³J_{HH} = 4.7 Hz), 4.80 (0.5H, d, ³J_{HH} = 4.6 Hz), 4.86-4.92 (1H, m), 7.70-7.76 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 25.0 (CH₃), 26.5 (CH₃), 27.4 (CH₃), 31.8 (C), 34.2 (CH₂), 46.1 (CH), 61.5 (CH), 62.3 (CH), 82.8 (CH), 84.5 (CH₂), 86.5 (CH), 111.7 (C), 201.8 (C), 212.0 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 60.49 %	H: 6.24 %
	$C_{27}H_{33}NO_6S_2$ requires:	C: 60.99 %	H: 6.26 %

Dithiocarbonic acid [2-cyano-1-(4,4-dimethyl-1-oxo-hexahydro-3,5-dioxacyclobuta[*a*]pentalen-2-ylmethyl)-ethyl] ester (2,2-dimethyl-propyl) ester**II-39**

$C_{20}H_{29}NO_4S_2$
 Mol. Wt.: 411.58 g.mol⁻¹
 Pale yellow foam
 Yield: 72 %

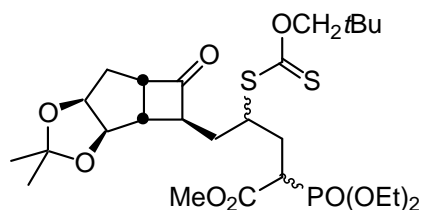
Reaction of 270 mg (0.78 mmol) of xanthate **II-22** and 186 μ l (2.35 mmol) of allyl cyanide afforded 230 mg of pure **II-39** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (8 to 25%).

I.R (CCl₄) 2963, 2251 (CN), 1772 (C=O), 1370, 1232, 1066 (C=S), 915 cm⁻¹

MS (m/z) 429 [M+NH₄]⁺, 412 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 0.98-1.07 (9H, m, *t*Bu), 1.24-1.33 (3H, m, acetonide), 1.42-1.51 (3H, m, acetonide), 2.00-2.33 (4H, m, CH₂-CHS and CH₂-CHO), 2.59 (0.5H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 2.60 (0.5H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 2.87-3.00 (2H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.72-3.81 (1H, m), 4.00-4.14 (1H, m), 4.23-4.30 (2H, m, CH₂O), 4.63 (0.5H, d, ³J_{HH} = 4.7 Hz, CH-CHO), 4.69 (0.5H, d, ³J_{HH} = 4.7 Hz, CH-CHO), 4.85-4.90 (1H, m, CH₂-CHO)

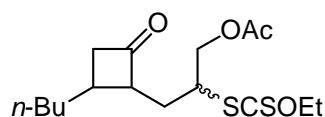
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 24.1 (24.3, CH₂), 25.0 (CH₃), 26.5 (CH₃), 27.5 (CH₃), 31.4 (CH₂), 31.7 (31.8, C), 32.0 (CH₂), 34.6 (34.7, CH₂), 43.3 (CH), 44.3 (44.9, CH), 58.0 (58.3, CH), 61.3 (61.5, CH), 84.0 (84.1, CH₂), 84.3 (CH), 86.7 (86.8, CH), 111.5 (C), 116.7 (116.8, C), 207.9 (208.1, C), 211.5 (211.6, C)

2-(Diethoxy-phosphoryl)-5-(4,4-dimethyl-1-oxo-hexahydro-3,5-dioxacyclobuta[*a*]pentalen-2-yl)-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-pentanoic acid methyl ester**II-47'**

$C_{26}H_{43}O_9PS_2$
 Mol. Wt.: 594.72 g.mol⁻¹
 Viscous yellow oil
 Yield: 69 %

Reaction of 310 mg (0.90 mmol) of xanthate **II-22** and 335 mg (1.34 mmol) of olefin **II-43** afforded 370 mg of pure phosphonate **II-47'** as a complex mixture of diastereoisomers after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 80%).

MS (m/z) 612 [M+NH₄]⁺, 595 [M+H]⁺

Acetic acid 3-(2-butyl-4-oxo-cyclobutyl)-2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-propyl ester**II-29**

$C_{16}H_{26}O_4S_2$
 Mol. Wt.: 346.51 g.mol⁻¹
 Pale Yellow oil
 Yield: 67 %

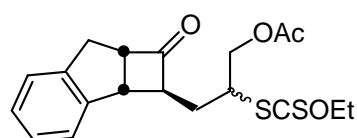
Reaction of 1.0 g (4.1 mmol) of xanthate **II-03** and 1.1 ml (10.2 mmol) of allyl acetate afforded 0.92 g of pure **II-29** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 10%).

I.R (CCl₄) 2977, 2872, 1774, 1741, 1383, 1229, 1120, 1050 cm⁻¹

MS (m/z) 364 [M+NH₄]⁺, 286 [M- AcO+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 0.87-0.93 (3H, m, CH₃-(CH₂)₃), 1.25-1.38 (4H, m), 1.42 (3H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 1.48-1.61 (1H, m), 1.65-1.80 (1.5H, m), 1.88-1.96 (0.5H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.62-2.69 (1H, m, CHH-C=O), 2.98-3.10 (2H, m, CHH-C=O and CH-C=O), 3.98-4.05 (0.5H, m, CH-S), 4.06-4.13 (0.5H, m, CH-S), 4.20-4.33 (2H, m, CH₂-OAc), 4.61-4.67 (2H, m, CH₂O)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 13.6 (CH₃), 13.9 (CH₃), 20.7 (CH₃), 22.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 30.2 (31.3, CH₂), 31.5 (31.9, CH), 36.0 (CH₂), 47.1 (47.6, CH), 65.3 (65.4, CH₂), 70.2 (CH₂), 170.6 (C), 208.9 (209.2, C), 212.3 (212.5, C)

Acetic acid 2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3-(1-oxo-2,2a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclobuta[a]inden-2-yl)-propyl ester**II-32**

$C_{19}H_{22}O_4S_2$
 Mol. Wt.: 378.51 g.mol⁻¹
 Pale yellow oil
 Yield: 81 %

Reaction of 0.40 g (1.44 mmol) of xanthate **II-19** and 0.47 ml (4.32 mmol) of allyl acetate afforded 0.44 g of pure **II-32** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 12%).

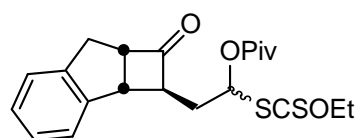
I.R (CCl₄) 2936, 2852, 1770, 1746, 1229, 1112, 1049 cm⁻¹

MS (m/z) 396 [M+NH₄]⁺, 379 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 1.45 (1.5H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 1.46 (1.5H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 2.08 (1.5H, s), 2.11 (1.5H, s), 2.13-2.30 (2H, m, CH-CH₂-CHS), 3.13-3.35 (3H, m, CH₂-Ar and CH-CHAr), 3.78 (0.5H, dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz and ³J_{HH} = 3.5 Hz, CH-Ar), 3.89 (0.5H, dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz and ³J_{HH} = 3.6 Hz, CH-Ar), 4.05-4.13 (2H, m, CH-S and CH-CH₂Ar), 4.14-4.40 (2H, m), 4.65-4.73 (2H, m), 7.20-7.28 (3.5H, m), 7.33-7.39 (0.5H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 13.7 (CH_3), 20.7 (CH_3), 30.5 (31.4, CH_2), 33.9 (CH_2), 43.3 (43.4, CH), 47.8 (47.9, CH), 60.2 (60.3, CH), 64.8 (65.3, CH_2), 66.1 (66.5, CH), 70.2 (CH_2), 124.9 (CH), 125.1 (CH), 127.4 (CH), 142.5 (C), 143.9 (C), 170.7 (C), 211.3 (C), 213.6 (213.9, C)

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-(1-oxo-2,2a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclobuta[a]inden-2-yl)-ethyl ester **II-34**



$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2$
 Mol. Wt.: 406.56 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale yellow oil
 Yield: 84 %

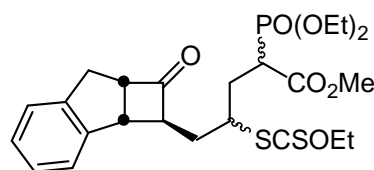
Reaction of 212 mg (0.76 mmol) of xanthate **II-19** and 170 μl (1.14 mmol) of vinyl pivalate afforded 260 mg of pure **II-34** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (6%).

IR (CCl_4) 2976, 2935, 2778, 1770, 1738, 1227, 1131, 1047 cm^{-1}

MS (m/z) 424 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 306 $[\text{M}-\text{OPiv}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 1.16-1.23 (9H, m), 1.45-1.48 (3H, m), 2.37-2.50 (2H, m), 3.08-3.13 (0.5H, m), 3.15-3.22 (0.5H, m), 3.17 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz), 3.31 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz), 3.97 (1H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz), 4.07-4.14 (1H, m), 4.62-4.70 (2H, m), 6.83 (0.5H, t, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz), 6.86 (0.5H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.31-7.36 (1H, m)

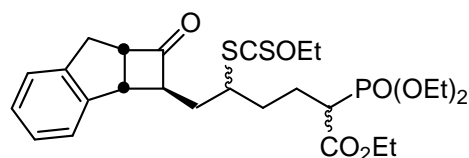
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 13.7 (CH_3), 26.9 (CH_3), 33.9 (CH_2), 34.0 (CH_2), 34.8 (CH_2), 38.8 (C), 42.9 (43.0, CH), 60.5 (60.8, CH), 65.2 (65.4, CH), 70.3 (70.4, CH_2), 78.6 (79.9, CH), 124.9 (125.0, CH), 125.1 (125.3, CH), 127.5 (CH), 142.7 (142.8, C), 143.8 (143.9, C), 176.6 (177.0, C), 209.9 (C), 212.7 (212.9, C)

2-(Diethoxy-phosphoryl)-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5-(1-oxo-2,2a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclobuta[a]inden-2-yl)-pentanoic acid methyl ester**II-44**

$C_{24}H_{33}O_7PS_2$
 Mol. Wt.: 528.62 g.mol⁻¹
 Viscous yellow oil
 Yield: 68 %

Reaction of 258 mg (0.93 mmol) of xanthate **II-19** and 278 mg (1.11 mmol) of olefin **II-43** afforded 333 mg of pure phosphonate **II-44** as a complex mixture of diastereoisomers after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3 to 50%).

MS (m/z) 546 [M+NH₄]⁺, 529 [M+H]⁺

2-(Diethoxy-phosphoryl)-5-ethoxythiocarbonylsulfanyl-6-(1-oxo-2,2a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclobuta[a]inden-2-yl)-hexanoic acid methyl ester**II-49**

$C_{26}H_{37}O_7PS_2$
 Mol. Wt.: 556.67 g.mol⁻¹
 Viscous pale yellow oil
 Yield: 68 %

Reaction of 302 mg (1.09 mmol) of xanthate **II-19** and 420 mg (1.51 mmol) of olefin **II-48** afforded 411 mg of pure phosphonate **II-49** as a complex mixture of diastereoisomers after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 55%).

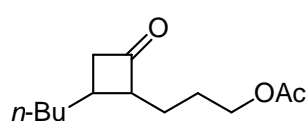
MS (m/z) 557 [M+H]⁺

V. Transformation of adducts

V.1. General procedure for the reduction of adducts with tributyltin hydride

A solution of xanthate (n mmol) in benzene (10n ml) was refluxed for 15 min under a stream of argon before adding successively n -Bu₃SnH (1.1n mmol) and AIBN (0.05n-0.1n mmol) from the top of the condenser. The mixture was refluxed for 1 h, cooled to r.t and concentrated *in vacuo*. The crude oil was then directly subjected to flash column chromatography. Initial elution with neat petroleum ether appeared to be necessary in order to get rid of non-polar tin-residues.

Acetic acid 3-(2-butyl-4-oxo-cyclobutyl)-propyl ester

II-30


C₁₃H₂₂O₃
 Mol. Wt.: 226.31 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 87 %¹⁴⁷

According to the general procedure, reaction of 360 mg (1.04 mmol) of **II-29** and 307 μ l (1.14 mmol) of n -Bu₃SnH in the presence of 9 mg (52 μ mol) of AIBN afforded 200 mg of **II-30** as a separable (9:1) mixture of diastereoisomers after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (0 to 10%)

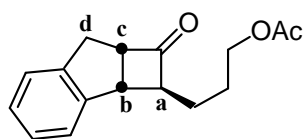
I.R (CCl₄) 2957, 2926, 2856, 1776, 1739, 1240, 1047 cm⁻¹

MS (m/z) 244 [M+NH₄]⁺, 227 [M+H]⁺, 168 [M-AcO+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *trans* isomer) 0.93 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 1.29-1.38 (4H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 1.64-1.78 (4H, m), 1.96-2.02 (1H, m, CH(CH₂)₃CH₃), 2.05 (3H, s, CH₃CO₂), 2.62 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.3 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz and ⁴J_{HH} = 3.0 Hz, CHH-C=O), 2.79-2.86 (1H, m, CH-C=O), 3.02 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.3 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz and ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, CHH-C=O), 4.06 (2H, t, ³J_{HH} = 6.2 Hz, CH₂O)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, *trans* isomer) 13.8 (CH₃), 20.9 (CH₃), 22.5 (CH₂), 25.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 31.3 (CH), 36.2 (CH₂), 49.9 (CH₂), 64.0 (CH₂), 64.8 (CH), 171.0 (C), 210.5 (C)

¹⁴⁷ The same product was prepared in 78% yield using the procedure developed in our laboratory: to a refluxing solution of 198 mg (0.57 mmol) of **II-29** in isopropanol was added 46 mg (0.11 mmol) of DLP every 90 min until complete consumption of the starting material (TLC). After cooling to r.t, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (6 %) to give 101 mg of **II-30**.

Acetic acid 3-(1-oxo-2,2a,7,7a-tetrahydro-1*H*-cyclobuta[*a*]inden-2-yl)-propyl ester**II-33**

$C_{16}H_{18}O_3$
 Mol. Wt.: 258.31 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 69 %

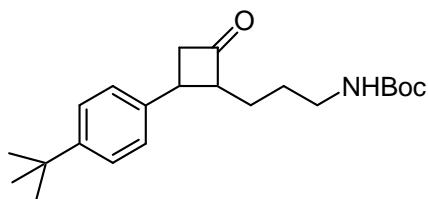
According to the general procedure, reaction of 116 mg (0.31 mmol) of **II-32** and 90 μ l (0.33 mmol) of *n*-Bu₃SnH in the presence of 5 mg (30 μ mol) of AIBN afforded 55 mg of **II-33** after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (0 to 12%)

I.R (CCl₄) 3068, 3020, 2940, 2854, 1770, 1732, 1458, 1367, 1240, 1046 cm⁻¹

MS (m/z) 276 [M+NH₄]⁺, 259 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.76-1.91 (4H, m), 2.07 (3H, s), 3.00-3.06 (1H, m, H_a), 3.15 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.0 Hz and ³J_{HH} = 10.7 Hz, H_d), 3.31 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.0 Hz and ³J_{HH} = 2.1 Hz, H_d), 3.70 (1H, dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz and ³J_{HHtrans} = 3.5 Hz, H_b), 4.01-4.08 (1H, m, H_c), 4.10-4.14 (2H, m, CH₂O), 7.20-7.29 (4H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 20.9 (CH₃), 26.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 34.0 (CH₂), 43.3 (CH), 59.9 (CH), 63.8 (CH₂), 68.6 (CH), 124.8 (CH), 125.0 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 142.8 (C), 144.3 (C), 171.0 (C), 215.0 (C)

{3-[2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-4-oxo-cyclobutyl]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester**II-40**

$C_{22}H_{33}NO_3$
 Mol. Wt.: 359.50 g.mol⁻¹
 White solid
 Yield: 85 %

According to the general procedure, reaction of 260 mg (0.50 mmol) of **II-35** and 148 μ l (0.55 mmol) of *n*-Bu₃SnH in the presence of 8 mg (50 μ mol) of AIBN afforded 153 mg of **II-40** as a separable (82:18) mixture of diastereoisomers after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (0 to 15%)

I.R (CCl₄) 2966, 2868, 1782, 1719, 1502, 1248, 1171 cm⁻¹

MS (m/z) 377 [M+NH₄]⁺, 360 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *trans* isomer) 1.33 (9H, s, *t*-Bu), 1.43 (9H, s, *t*-BuO), 1.54-1.70 (3H, m), 1.73-1.84 (1H, m), 3.04-3.14 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 3.27-3.41 (2H, m), 4.60 (1H, bs, NH), 7.24-7.27 (2H, m), 7.37-7.40 (2H, m)

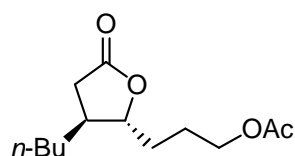
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , *trans* isomer) 26.3 (CH_2), 27.6 (CH_2), 28.4 (CH_3), 31.3 (CH_3), 34.5 (C), 35.6 (CH), 40.2 (CH_2), 51.9 (CH_2), 67.3 (CH), 79.1 (C), 125.6 (CH), 126.2 (CH), 139.9 (C), 149.7 (C), 155.9 (C), 209.6 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 73.48 %	H: 9.37 %
	$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ requires:	C: 73.50 %	H: 9.25 %

V.2. Baeyer-Villiger oxydations

Acetic acid 3-(3-butyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl)-propyl ester

II-41



$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$
 Mol. Wt.: 242.31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 69 %

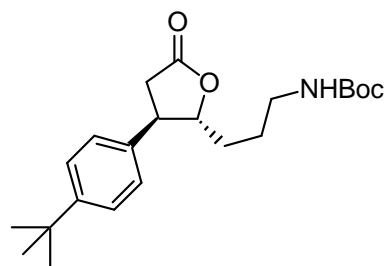
To a solution of 54 mg (0.24 mmol) of *trans* **II-30** in dichloromethane (0.5 ml) at 0 °C was added 57 mg (0.26 mmol) of 79% *m*CPBA. The mixture was allowed to warm to r.t and stirred overnight at the same temperature. The white precipitate was filtered off and the filtrate was washed successively with 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq., saturated NaHCO_3 aq. and brine, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was subjected to flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 100%) to give 40 mg of pure *trans* **II-41**.

I.R (CCl_4) 2957, 2930, 2859, 1778, 1739, 1241, 1168, 1042 cm^{-1}

MS (m/z) 260 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.89 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 1.22-1.37 (5H, m), 1.49-1.90 (5H, m), 2.04 (3H, s, CH_3CO_2), 2.05-2.13 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 2.20 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $\text{CHH}-\text{C}=\text{O}$), 2.66 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $\text{CHH}-\text{C}=\text{O}$), 4.03-4.11 (3H, m, CHO and CH_2O)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 13.9 (CH_3), 20.9 (CH_3), 22.6 (CH_2), 25.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 31.2 (CH_2), 32.6 (CH_2), 35.2 (CH_2), 41.3 (CH_2), 63.7 (CH_2), 85.3 (CH), 171.0 (C), 176.4 (C)

{3-[3-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester**II-42**

$C_{22}H_{33}NO_4$
 Mol. Wt.: 375.50 g.mol⁻¹
 White solid
 Mp: 99-101 °C
 Yield: 81 %

To a solution of 379 mg (1.06 mmol) of *trans* **II-40** in a (9:1) mixture of acetic acid and water was added 0.36 ml (3.18 mmol) of 30% H₂O₂ aq. The mixture was left for 72 h at 4 °C without stirring and poured into 10% Na₂S₂O₃ aq. The organic phase was diluted with EtOAc, washed successively with saturated NaHCO₃ aq. and brine, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (15%) afforded 320 mg of *trans* **II-42**.

I.R (CCl₄) 3451, 2966, 2868, 1789, 1720, 1504, 1243, 1170 cm⁻¹

MS (m/z) 393 [M+NH₄]⁺, 376 [M+H]⁺, 276 [M-Boc+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.41 (9H, s, (CH₃)₃C-O), 1.52-1.79 (4H, m), 2.76 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.7 Hz and ³J_{HH} = 10.9 Hz, CHH-C=O), 2.92 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.7 Hz and ³J_{HH} = 8.6 Hz, CHH-C=O), 3.09-3.15 (2H, m), 3.27 (1H, dt, ³J_{HH} = 10.9 Hz and ³J_{HH} = 8.6 Hz, CH-Ar), 4.40-4.46 (1H, m, CH-O), 4.64 (1H, bs, NH), 7.13-7.20 (2H, m), 7.36-7.51 (2H, m)

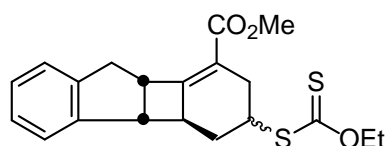
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 26.6 (CH₂), 28.3 (CH₃), 31.1 (CH₂), 31.2 (CH₃), 34.5 (C), 47.4 (CH), 79.2 (C), 86.6 (CH), 126.0 (CH), 126.9 (CH), 135.3 (C), 150.8 (C), 155.9 (C), 176.0 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 70.16 %	H: 8.84 %
	C ₂₂ H ₃₃ NO ₄ requires:	C: 70.37 %	H: 8.86 %

V.3. General procedure for the intramolecular Horner-Emmons olefination

To a solution of phosphonate (n mmol) in anhydrous THF (10n mmol) at 0°C was added NaH (1.2n mmol, 55% in mineral oil). The mixture was stirred at the specified temperature until no more starting material was detected by TLC (usually 30 min), then poured into saturated NH₄Cl aq and diluted with ether. The ethereal layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

6-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-4c,5,6,7,8b,9-hexahydro-4bH-benzo[3,4]cyclobuta[1,2-a]indene-8-carboxylic acid methyl ester

II-45


C₂₀H₂₂O₃S₂
 Mol. Wt.: 374.52 g.mol⁻¹
 Viscous yellow oil
 Yield: 66 %

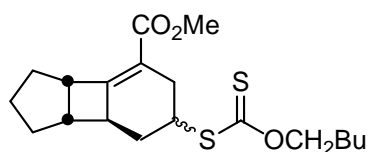
Prepared from 180 mg (0.34 mmol) of phosphonate **II-44** and 20 mg (0.43 mmol) of NaH at 0°C. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3 to 10%) afforded 84 mg of **II-45** as a (1:1) mixture of diastereoisomers.

I.R (CCl₄) 3052, 2950, 2857, 1709, 1265, 1146, 1112, 1052 cm⁻¹

MS (m/z) 392 [M+NH₄]⁺, 375 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 1.41 (3H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 1.44-1.54 (0.5H, m, CHH-CHS), 1.73 (0.5H, ddd, ²J_{HH} = 13.0 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz and ³J_{HH} = 3.3 Hz, CHH-CHS), 2.34-2.41 (1H, m, CHH-C=C), 2.42-2.48 (0.5H, m, CHH-CHS), 2.51-2.58 (0.5H, m, CHH-CHS), 2.79-2.87 (0.5H, m, CHH-C=C), 2.93-3.02 (0.5H, m, CHH-C=C), 2.97-3.05 (1H, m, CH-CH₂-CHS), 3.34 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.3 Hz and ³J_{HH} = 5.3 Hz, CHH-Ar), 3.50 (1H, dd, ²J_{HH} = 17.3 Hz and ³J_{HH} = 10.9 Hz, CHH-Ar), 3.60 (1H, dd, ³J_{HH} = 6.2 Hz and ³J_{HHtrans} = 4.5 Hz, CH-Ar), 3.62-3.71 (0.5H, m, CH-S), 3.70 (3H, s, CH₃O), 4.11-4.20 (1H, m, CH-CH₂Ar), 4.32-4.37 (0.5H, m, CH-S), 4.75 (2H, q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, CH₂O), 7.19-7.25 (3H, m), 7.29-7.33 (1H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 13.7 (13.8, CH₃), 29.9 (30.0, CH₂), 30.4 (32.4, CH₂), 36.5 (36.6, CH₂), 43.8 (44.5, CH), 49.5 (50.0, CH), 50.8 (51.0 CH), 51.1 (51.3, CH), 69.8 (CH₂), 77.4 (CH₃), 116.5 (118.0, C), 123.5 (CH), 125.2 (CH), 126.6 (126.7, CH), 126.9 (CH), 145.1 (145.2, C), 145.8 (C), 159.6 (159.8, C), 166.8 (C), 213.7 (213.9, C)

6-(2,2-Dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-2,3,3a,5,6,7,7a,7b-octahydro-1H-cyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzene-4-carboxylic acid methyl ester**II-46**

$C_{19}H_{28}O_3S_2$
 Mol. Wt.: 368.56 g.mol⁻¹
 Viscous pale yellow oil
 Yield: 82 %

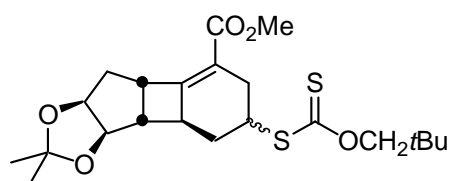
Prepared from 185 mg (0.35 mmol) of phosphonate **II-46'** and 21 mg (0.43 mmol) of NaH at 0°C. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3%) afforded 107 mg of **II-46** as a (1:1) mixture of diastereoisomers.

I.R (CCl₄) 2957, 2870, 1714, 1435, 1367, 1223, 1069 cm⁻¹

MS (m/z) 386 [M+NH₄]⁺, 369 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 1.01 (9H, s), 1.30 (0.5H, dt, ²J_{HH} = 12.3 Hz and ³J_{HH} = 10.9 Hz, CHH-CHS), 1.55 (0.5H, ddd, ²J_{HH} = 12.9 Hz, ³J_{HH} = 11.1 Hz and ³J_{HH} = 3.6 Hz, CHH-CHS), 1.56-1.67 (1H, m, CHH-(CH₂)₂), 1.72-2.00 (5H, m, CHH-(CH₂)₂), 2.19 (0.5H, ddd, ²J_{HH} = 12.9 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz and ³J_{HH} = 3.4 Hz, CHH-CHS), 2.28-2.39 (1.5H, m, CHH-CHS and CHH-C=C), 2.46-2.62 (2H, m, (CH₂)₃-CH-C=C and CH-CH₂CHS), 2.75-2.83 (0.5H, m, CHH-C=C), 2.88-2.97 (0.5H, m, CHH-C=C), 3.66-3.77 (0.5H, m, CH-S), 3.73 (3H, s, CH₃O), 4.23 (1H, d, ²J_{HH} = 10.5 Hz), 4.26 (1H, d, ²J_{HH} = 10.5 Hz), 4.30-4.35 (0.5H, m, CH-S),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 26.0 (CH₂), 26.6 (CH₃), 29.9 (CH₂), 30.2 (CH₂), 31.7 (CH), 32.8, 33.0 (CH₂), 43.7 (CH), 44.4 (CH), 46.2 (CH), 51.1 (CH₃), 51.4 (CH), 83.1 (CH₂), 117.7 (C), 161.3 (C), 166.9 (C), 214.2 (C)

5-(2,2-Dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-2,2-dimethyl-3b,3c,4,5,6,7b,8,8a-octahydro-3aH-1,3-dioxo-benzo[3,4]cyclobuta[1,2-a]pentalene-7-carboxylic acid methyl ester**II-47**

$C_{22}H_{32}O_5S_2$
 Mol. Wt.: 440.62 g.mol⁻¹
 Pale yellow foam
 Yield: 85 %

Prepared from 250 mg (0.42 mmol) of phosphonate **II-47'** and 24 mg (0.51 mmol) of NaH at r.t. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 12%) afforded 156 mg of **II-47** as a (1:1) mixture of diastereoisomers.

I.R (CCl₄) 2960, 1716, 1238, 1212, 1069 cm⁻¹

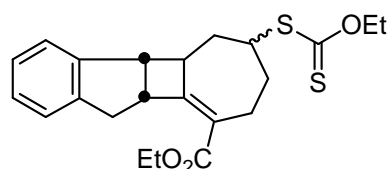
MS (m/z) 458 [M+NH₄]⁺, 441 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 1.00 (9H, s), 1.28-1.37 (0.5H, m, CHH-CHS), 1.57 (0.5H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, CHH-CHS), 2.01 (1H, ddd, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Hz, CHH-CHO), 2.24-2.34 (1H, m, CHH-C=C), 2.36-2.52 (3H, m, CH-CHO , CHH-CHO and $\text{CH-CH}_2\text{CHS}$), 2.71-2.80 (1H, m, CHH-CHS), 2.81-2.89 (1H, m, CHH-C=C), 3.60-3.69 (0.5H, m, CH-S), 3.70 (1.5H, s, CH_3O), 3.72 (1.5H, s, CH_3O), 3.98-4.06 (1H, m, $\text{CH-CH}_2\text{CHO}$), 3.73 (3H, s, CH_3O), 4.20-4.28 (2H, m), 4.30-4.33 (0.5H, m, CH-S), 4.60 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, CH-CHO), 4.89-4.93 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-CHO}$)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 24.8 (CH_3), 26.5 (CH_3), 27.2 (CH_3), 29.6 (CH_2), 30.2 (30.5, CH_2), 31.7 (C), 35.3 (35.4, CH_2), 40.8 (CH), 44.0 (CH), 44.6 (CH), 50.9 (CH_3), 51.2 (51.5, CH), 83.2 (CH_2), 85.5 (85.6, CH), 86.1 (86.2, CH), 110.7 (110.8, C), 115.4 (117.0, C), 156.2 (156.6, C), 166.6 (C), 213.6 (213.9, C)

Cycloheptene derivative

II-50



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}_2$
 Mol. Wt.: 402.57 g.mol $^{-1}$
 Viscous pale yellow oil
 Yield: 55 %

Prepared from 200 mg (0.36 mmol) of phosphonate **II-49** and 21 mg (0.43 mmol) of NaH at r.t. Stirring had to be continued for 18 h in order to drive the reaction to completion. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5%) afforded 80 mg of **II-50** as a (1:1) mixture of diastereoisomers.

I.R (CCl_4) 2980, 2926, 2849, 1698, 1214, 1111, 1052 cm^{-1}

MS (m/z) 420 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

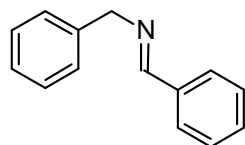
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 1.37 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 1.42 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 1.74-1.87 (1H, m, CHH-CHS), 2.06-2.18 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CHS}$), 2.19-2.24 (0.5H, m, CHH-C=C), 2.26-2.36 (0.5H, m, CHH-C=C), 2.38 (0.5H, dt, $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, CHH-CHS), 2.47-2.54 (0.5H, m, CHH-CHS), 2.74 (0.5H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, CHH-C=C), 2.90-3.00 (1H, m, CHH-C=C and $\text{CH-CH}_2\text{-CHS}$), 3.06-3.14 (0.5H, m, $\text{CH-CH}_2\text{-CHS}$), 3.21-3.28 (1H, m, CHH-Ar), 3.46 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, CHH-Ar), 3.51 (0.5H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz and $^3J_{\text{HHtrans}} = 4.2$ Hz, CH-Ar), 3.55 (0.5H, dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz and $^3J_{\text{HHtrans}} = 3.9$ Hz, CH-Ar), 3.72 (0.5H, tt, $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 2.9$ Hz, CH-S), 3.99-4.07 (1H, m, $\text{CH-CH}_2\text{Ar}$), 4.20-4.28 (2H, m, C(O)OCH_2), 4.34-4.40 (1H, m, CH-S), 4.66 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, SC(S)OCH_2), 7.19-7.25 (3H, m), 7.29-7.33 (1H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 13.7 (CH_3), 14.3 (CH_3), 24.7 (26.8, CH_2), 31.6 (33.3, CH_2), 37.3 (CH_2), 38.3 (38.9, CH_2), 44.3 (44.6, CH), 47.7 (51.4, CH), 50.1 (52.1, CH), 52.6 (CH), 60.2 (CH_2), 69.5 (69.8, CH_2), 124.0 (124.1, CH), 124.9 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.3 (C), 143.8 (144.0, C), 145.6 (C), 166.5 (166.6, C), 166.9 (C), 213.4 (213.6, C)

Part Two : β -lactamsI. Synthesis of β -lactams

Benzyl-[1-phenyl-methylidene]-amine

II-52



$C_{14}H_{13}N$
 Mol. Wt.: 195.26 g.mol⁻¹
 Yellow oil
 Yield: quantitative (crude)

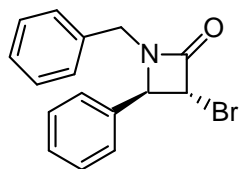
A one-necked 250 ml round-bottom flask fitted with a Dean-Stark apparatus was charged with 10 ml (0.1 mol) of benzaldehyde, 11 ml (0.1 mol) of benzylamine and 100 ml of cyclohexane. A crystal of PTSA was added and the mixture was refluxed for 1 h. The solvent was then evaporated under reduced pressure to give 19.5 g of imine **II-52**.

MS (m/z) 196 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.85 (2H, s), 7.26-7.31 (1H, m), 7.36-7.40 (4H, m), 7.42-7.45 (3H, m), 7.80-7.82 (2H, m), 8.42 (1H, s)

1-Benzyl-3-bromo-4-phenyl-azetidin-2-one

II-54



$C_{16}H_{14}BrNO$
 Mol. Wt.: 316.19 g.mol⁻¹
 Viscous yellow oil
 Yield: 72%

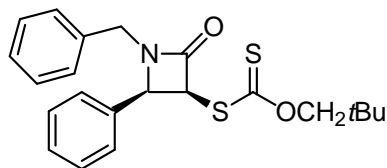
To a solution of 10.0 g (48.8 mmol) of imine **II-52** in cyclohexane (160 ml) was added 4.5 ml (51.2 mmol) of bromoacetyl bromide, at r.t under argon. The mixture was heated to reflux before 8.1 ml (58.5 mmol) of Et₃N was added dropwise with a syringe from the top of the condenser. After 2 h of reflux, the mixture was filtered over a pad of Celite. The filtrate was diluted with ether, washed successively with water and brine, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was subjected to flash column chromatography in Petrol / EtOAc (6 to 10%) to give 11.1 g of pure bromide **II-54**.

I.R (CCl₄) 2983, 1748, 1234, 1046 cm⁻¹

MS (m/z) 334 [M+NH₄]⁺, 317 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.82 (1H, d, ²J_{HH} = 15.0 Hz, CHH-Ph), 4.47 (1H, d, ³J_{HH} = 1.7 Hz), 4.59 (1H, d, ³J_{HH} = 1.7 Hz), 4.89 (1H, d, ²J_{HH} = 15.0 Hz, CHH-Ph), 7.13-7.17 (2H, m), 7.23-7.36 (5H, m), 7.40-7.42 (3H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 45.0 (CH₂), 50.2 (CH), 65.2 (CH), 126.6 (CH), 128.0 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 134.2 (C), 134.9 (C), 163.6 (C)

Dithiocarbonic acid (1-benzyl-2-oxo-4-phenyl-azetidin-3-yl) ester (2,2-dimethyl-propyl) ester**II-55**

$C_{22}H_{25}NO_2S_2$
 Mol. Wt.: 399.57 g.mol⁻¹
 Yellow solid
 Mp: 63-64 °C
 Yield: 64 %

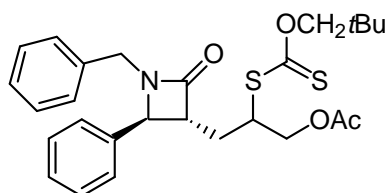
To a stirred solution of 5.1 g (16.1 mmol) of bromide **II-54** in DMF (16 ml) at r.t under argon was added 5.4 g (28.9 mmol) of sodium *O*-neopentylxanthogenate. The mixture was stirred at the same temperature for 15 days; then diluted with ethyl acetate (300 ml). The organic layer was successively washed with water (2 x 150 ml) and brine (100 ml), dried over sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (8%) afforded 4.89 g of xanthate **II-55**, along with 0.93 g (18%) of starting bromide.

I.R (CCl₄) 3034, 2961, 2871, 1769, 1232, 1066, 1029 cm⁻¹

MS (m/z) 417 [M+NH₄]⁺, 400 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.90 (9H, s), 3.89 (1H, d, ²J_{HH} = 14.8 Hz, CHH-Ph), 4.10 (1H, d, ²J_{HH} = 10.4 Hz, CHH-O), 4.16 (1H, d, ²J_{HH} = 10.4 Hz, CHH-O), 4.92 (1H, d, ²J_{HH} = 14.8 Hz, CHH-Ph), 4.93 (1H, d, ³J_{HH} = 5.0 Hz, CH-N), 5.51 (1H, d, ³J_{HH} = 5.0 Hz, CH-S), 7.16-7.19 (4H, m), 7.32-7.37 (6H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 26.3 (CH₃), 31.8 (C), 45.0 (CH₂), 59.5 (CH), 60.5 (CH), 83.9 (CH₂), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 133.5 (C), 134.6 (C), 164.3 (C), 212.0 (C)

Acetic acid 3-(1-benzyl-2-oxo-4-phenyl-azetidin-3-yl)-2-ethoxythiocarbonyl-sulfanyl-propyl ester**II-56**

$C_{27}H_{33}NO_4S_2$
 Mol. Wt.: 499.69 g.mol⁻¹
 Viscous pale yellow oil
 Yield: 9 %

A solution of 260 mg (0.65 mmol) of xanthate **II-55** and 212 µl (1.95 mmol) of allyl acetate in 1,2-dichloroethane (1.1 ml) was refluxed for 15 min under a stream of argon before 13 mg (33 µmol) of DLP was added from the top of the condenser. Portions of 8 mg (20 µmol) of DLP were added every 90 min until almost complete consumption of the starting xanthate. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was subjected to flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 30%) to give 30 mg of pure xanthate **III-56**.

I.R (CCl₄) 3032, 2960, 1755, 1228, 1068, 1028 cm⁻¹

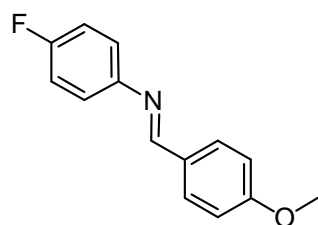
MS (m/z) 517 [M+NH₄]⁺, 500 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 0.95 (4.5H, s), 0.97 (4.5H, s), 2.00 (3H, s, CH₃-C(O)-O), 2.04-2.18 (1H, m, CHH-CH-C=O), 2.30 (0.5H, ddd, ²J_{HH} = 13.5 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz and ³J_{HH} = 4.9 Hz, CHH-CH-C=O), 2.40 (0.5H, ddd, ²J_{HH} = 14.5 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz and ³J_{HH} = 5.6 Hz, CHH-CH-C=O), 3.19-3.30 (1H, m, CH-S), 3.74 (1H, d, ²J_{HH} = 15.0 Hz, CHH-N), 4.07-4.25 (6H, m), 4.80 (0.5H, d, ²J_{HH} = 15.0 Hz, CHH-N), 4.83 (0.5H, d, ²J_{HH} = 15.0 Hz, CHH-N), 7.10-7.18 (2H, m), 7.20-7.40 (8H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 20.7 (CH₃), 26.5 (CH₃), 30.1 (30.5, CH₂), 31.8 (C), 44.4 (CH₂), 47.4 (47.6, CH), 57.7 (58.3, CH), 61.1 (61.2, CH), 65.4 (CH₂), 83.6 (CH₂), 126.7 (126.8, CH), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 135.5 (C), 136.9 (C), 168.9 (C), 170.5 (171.1, C), 212.3 (C)

(4-Fluoro-phenyl)-[1-(4-methoxy-phenyl)-methylidene]-amine

II-58



C₁₄H₁₂FO

Mol. Wt.: 229.25 g.mol⁻¹

Grey solid

Mp: 61-62 °C (Litt.¹⁴⁸ 63 °C)

Yield: 97 %

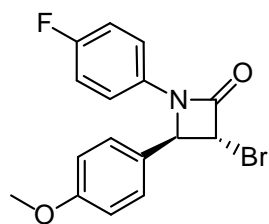
A one-necked 250 ml round-bottom flask fitted with a Dean-Stark apparatus was charged with 12.1 ml (0.1 mol) of anisaldehyde, 9.6 ml (0.1 mol) of 4-fluoro-aniline and 100 ml of cyclohexane. A crystal of PTSA was added and the mixture was refluxed for 1.5 h. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the brown solid residue was crystallised from cyclohexane to give 22.0 g of imine **II-58**.

MS (m/z) 247 [M+NH₄]⁺, 230 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.89 (3H, s), 6.98-7.01 (2H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 8.38 (1H, s)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 55.4 (CH₃), 114.2 (CH), 115.8 (CH, d, ²J_{CF} = 21.7 Hz), 122.2 (CH, d, ³J_{CF} = 8.1 Hz), 129.1 (C), 130.5 (CH), 143.5 (C), 148.3 (C), 159.5 (CH), 161.0 (C, d, ¹J_{CF} = 244 Hz)

¹⁴⁸ Sakagami, S., Nakamizo, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 265

3-Bromo-1-(4-fluoro-phenyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-one**II-59**

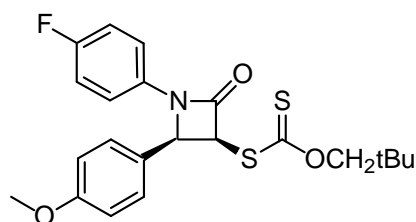
$C_{16}H_{13}BrFNO_2$
 Mol. Wt.: 350.18 g.mol⁻¹
 Viscous yellow oil
 Yield: 19 %

To a solution of 5.0 g (21.8 mmol) of **II-58** in cyclohexane (75 ml) under argon was added 2.0 ml (22.9 mmol) of bromoacetyl bromide. The mixture was heated to reflux before 3.65 ml (26.2 mmol) of Et₃N was added dropwise with a syringe from the top of the condenser. After 2 h of reflux, the mixture was filtered over a pad of Celite and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was directly subjected to flash column chromatography in Petrol / EtOAc (8%) to give 1.41 g of pure **II-59**.

MS (m/z) 368 [M+NH₄]⁺, 351 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.82 (3H, s), 4.63 (1H, d, ³J_{HH} = 1.8 Hz, CH-N), 5.04 (1H, d, ³J_{HH} = 1.8 Hz, CH-Br), 6.93-6.99 (4H, m), 7.26-7.31 (4H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 50.3 (CH), 55.4 (CH₃), 65.8 (CH), 114.3 (CH), 116.0 (CH, d, ²J_{CF} = 23.0 Hz), 119.0 (CH, d, ³J_{CF} = 7.9 Hz), 126.6 (C), 127.4 (CH), 133.2 (C), 143.5 (C), 159.4 (C, d, ¹J_{CF} = 243 Hz), 160.6 (C)

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester [1-(4-fluoro-phenyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-3-yl] ester**II-60**

$C_{22}H_{24}FNO_3S_2$
 Mol. Wt.: 433.56 g.mol⁻¹
 White solid
 Mp: 96-98 °C
 Yield: 32 %

To a stirred solution of 0.95 g (2.8 mmol) of bromide **II-59** in DMF (2.5 ml) was added 0.62 g (3.35 mmol) of sodium *O*-neopentylxanthogenate and the mixture was stirred for 10 days at r.t. under argon. Ethyl acetate was added and the organic layer was successively washed with water and brine, dried over sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. Purification of the residue by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2 to 4%) afforded 0.39 g of xanthate **II-60**.

I.R (CCl₄) 2961, 2838, 1757, 1611, 1510, 1383, 1233, 1063, 1030 cm⁻¹

MS (m/z) 451 [M+NH₄]⁺, 434 [M+H]⁺

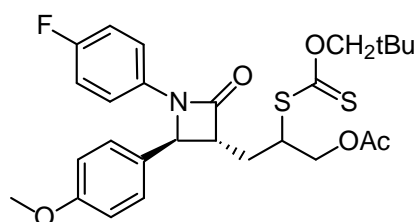
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.95 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.81 (3H, s, CH_3O), 4.17 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, CHHO), 4.23 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, CHHO), 5.49 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz), 5.71 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 6.94-6.99 (2H, m), 7.14-7.17 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 26.4 (CH_3), 31.9 (C), 55.2 (CH_3), 59.7 (CH), 60.2 (CH), 84.0 (CH_2), 114.0 (CH), 115.9 (CH, d, $^2J_{\text{CF}} = 22.5$ Hz), 118.7 (CH, d, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz), 124.8 (C), 128.6 (CH), 133.3 (C), 159.2 (C, d, $^1J_{\text{CF}} = 243$ Hz), 160.0 (C), 161.6 (C), 211.6 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 60.56 %	H: 5.57 %
	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FNO}_3\text{S}_2$ requires:	C: 60.95 %	H: 5.58 %

Acetic acid 2-(2,2-dimethyl-propoxythiocarbonylsulfanyl)-3-[1-(4-fluorophenyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-3-yl]-propyl ester

II-61



$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FNO}_5\text{S}_2$
 Mol. Wt.: 533.68 g.mol⁻¹
 Viscous pale yellow oil
 Yield: 32 %

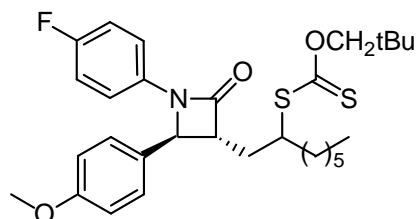
A solution of 210 mg (0.48 mmol) of xanthate **II-60** and 162 μl (1.5 mmol) of allyl acetate in 1,2-dichloroethane (1.2 ml) was refluxed for 15 min under a stream of argon before 10 mg (25 μmol) of DLP was added from the top of the condenser. Portions of 6 mg (15 μmol) of DLP were added every 90 min until almost complete consumption of the starting xanthate. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was subjected to flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 15%) to give 84 mg of pure **II-61**.

I.R (CCl_4) 2960, 1748, 1510, 1229, 1066, 1030 cm^{-1}

MS (m/z) 551 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺, 534 [$\text{M}+\text{H}$]⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 0.98 (4.5H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.00 (4.5H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.04 (1.5H, s), 2.07 (1.5H, s), 2.13-2.23 (0.5H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.49 (0.5H, dt, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz), 3.27 (0.5H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 3.33 (0.5H, ddd, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 3.80 (1.5H, s), 3.81 (1.5H, s), 4.15-4.34 (5H, m), 4.68 (0.5H, d, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $\text{CH}-\text{N}$), 4.80 (0.5H, d, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, $\text{CH}-\text{N}$), 6.86-6.97 (4H, m), 7.22-7.31 (4H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 20.8 (CH_3), 26.5 (CH_3), 29.8 (30.5, CH_2), 31.8 (C), 47.3 (47.5, CH), 55.2 (55.3, CH_3), 57.9 (58.4, CH), 61.3 (CH), 65.3 (CH_2), 83.7 (83.8, CH_2), 114.6 (CH), 115.8 (CH, d, $^2J_{\text{CF}} = 24.4$ Hz), 118.4 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (128.7, C), 133.7 (C), 158.9 (C, d, $^1J_{\text{CF}} = 242$ Hz), 159.8 (C), 166.3 (C), 170.6 (C), 212.4 (C)

Dithiocarbonic acid (2,2-dimethyl-propyl) ester {1-[1-(4-fluoro-phenyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-3-ylmethyl]-heptyl} ester**II-62** $C_{30}H_{40}FNO_3S_2$ Mol. Wt.: 545.77 g.mol⁻¹

Viscous pale yellow oil

Yield: 49 %

A solution of 106 mg (0.24 mmol) of xanthate **II-60** and 128 μ l (0.75 mmol) of 1-octene in 1,2-dichloroethane (0.6 ml) was refluxed for 15 min under a stream of argon before 5 mg (13 μ mol) of DLP was added from the top of the condenser. Portions of 3 mg (8 μ mol) of DLP were added every 90 min until almost complete consumption of the starting xanthate. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was subjected to successive flash column chromatographies in Petrol / EtOAc (1 to 5%) to give 65 mg of pure xanthate **III-62** along with 17 mg (16 %) of starting material.

MS (m/z) 546 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 0.81-0.89 (3H, m, CH₃-(CH₂)₅), 0.98-1.02 (9H, m, (CH₃)₃C), 1.14-1.33 (8H, m, CH₃-(CH₂)₄-CH₂), 1.52-1.70 (2H, m), 2.19-2.40 (2H, m, CH₂-CH-C=O), 3.22-3.29 (1H, m, CH-C=O), 3.80 (3H, s), 3.81-3.86 (0.5H, m, CH-S), 3.87-3.93 (0.5H, m, CH-S), 4.16-4.22 (2H, m, CH₂O), 4.68 (0.5H, d, ³J_{HH} = 2.0 Hz, CH-N), 4.87 (0.5H, d, ³J_{HH} = 2.1 Hz, CH-N), 6.88-6.96 (4H, m), 7.20-7.34 (4H, m)

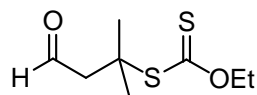
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 17.0 (CH₃), 22.4 (CH₂), 26.5 (CH₃), 26.7 (CH₂), 28.8 (29.9, CH₂), 31.4 (CH₂), 31.6 (C), 33.5 (33.7, CH₂), 34.0 (CH₂), 49.4 (CH), 55.1 (55.2, CH₃), 58.0 (58.7, CH), 61.4 (61.7, CH), 83.1 (83.2, CH₂), 114.4 (CH), 115.7 (CH, d, ²J_{CF} = 22.0 Hz), 118.3 (CH, d, ³J_{CF} = 7.6 Hz), 127.4 (127.5, CH), 128.8 (129.1, C), 133.7 (C), 158.7 (C, d, ¹J_{CF} = 243 Hz), 160.0 (C), 166.8 (C), 213.7 (214.2, C)

Chapter III

I. Intermolecular radical additions

Dithiocarbonic acid (1,1-dimethyl-3-oxo-propyl) ester ethyl ester

III-03



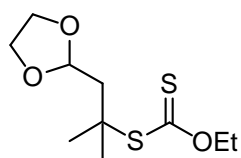
$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$
 Mol. Wt.: 206.33 g.mol⁻¹
 Yellow oil

General procedure: to a stirred (2:1) mixture of dichloromethane and glacial acetic acid (3n ml) at 0°C under argon was added 3n mmol of *O*-ethylxanthogenate potassium salt, followed immediately by dropwise addition of n mmol of 3-methyl-but-2-enal. After 2 h, water was added and the mixture was diluted with dichloromethane. The organic layer was separated, washed several times with water, dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude oil was used without further purification in the next step.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.48 (3H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 1.59 (6H, s), 2.98 (2H, d, ³J_{HH} = 2.5 Hz), 4.70 (2H, q, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 9.83 (1H, t, ³J_{HH} = 2.5 Hz)

Dithiocarbonic acid (2-[1,3]dioxolan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl) ester ethyl ester

III-07



$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$
 Mol. Wt.: 250.38 g.mol⁻¹
 Viscous yellow oil
 Yield: 96 % (2 steps)

To a stirred solution of 3.2 g (theoretical weight, 15.5 mmol) of crude xanthate **III-03** in cyclohexane (100 ml) was added 1.50 ml (31.0 mmol) of ethylene glycol. A catalytic amount of CSA was added and the mixture was refluxed for 3 h with continuous removal of water by means of a Dean-Stark trap. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was taken up in ether (150 ml), washed successively with saturated NaHCO₃ aq. and brine and dried over sodium sulphate. Removal of ether *in vacuo* followed by purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5%) afforded 3.72 g of protected xanthate **III-07**.

I.R (CCl₄) 2965, 2884, 1228, 1110, 1052, 1005 cm⁻¹

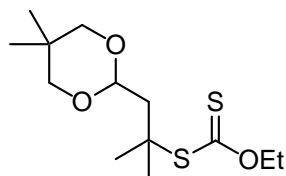
MS (m/z) 268 [M+NH₄]⁺, 251 [M+H]⁺, 131 [M-EtOC(S)S+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.43 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 1.52 (6H, s), 2.24 (2H, d, ³J_{HH} = 4.7 Hz, CH₂-C-S), 3.81-3.86 (2H, m, OCH₂CH₂O), 3.90-3.97 (2H, m, OCH₂CH₂O), 4.68 (2H, q, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 5.00 (1H, t, ³J_{HH} = 4.7 Hz, CHO₂)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 13.7 (CH_3), 28.4 (CH_3), 44.6 (CH_2), 55.5 (C), 64.6 (CH_2), 69.4 (CH_2), 102.5 (CH), 213.5 (C)

Dithiocarbonic acid [2-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethyl] ester ethyl ester

III-10



$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}_2$
Mol. Wt.: 292.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Viscous yellow oil
Yield: 76 % (2 steps)

To a stirred solution of 390 mg (theoretical weight, 1.89 mmol) of crude xanthate **III-03** in cyclohexane (20 ml) was added 295 mg (2.84 mmol) of 2,2-dimethylpropan-1,3-diol. A catalytic amount of CSA was added and the mixture was refluxed for 1 h with continuous removal of water by means of a Dean-Stark trap. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was taken up in ether, washed successively with saturated NaHCO_3 aq. and brine and dried over sodium sulphate. Removal of ether *in vacuo* followed by purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3 to 5%) afforded 0.42 g of protected xanthate **III-10**.

I.R (neat) 2955, 2849, 1470, 1233, 1124, 1043 cm^{-1}

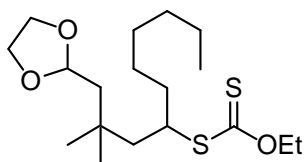
MS (m/z) 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 180 $[\text{M}-\text{EtOC}(\text{S})\text{S}+\text{NH}_4]^+$, 163 $[\text{M}-\text{EtOC}(\text{S})\text{S}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.71 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.47 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz), 1.48 (6H, s), 2.19 (2H, d, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CS}$), 3.43 (2H, d, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.57 (2H, d, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.60 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, CHO_2), 4.68 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 13.7 (CH_3), 21.9 (CH_3), 23.0 (CH_3), 28.6 (CH_3), 29.9 (C), 45.7 (CH_2), 52.9 (C), 69.5 (CH_2), 77.1 (CH_2), 100.7 (CH), 213.8 (C)

Dithiocarbonic acid [1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl)-2,2-dimethyl-propyl)-heptyl] ester ethyl ester

III-08



$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}_2$
Mol. Wt.: 362,59 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Viscous pale yellow oil
Yield: 19 %

A solution of 275 mg (1.1 mmol) of xanthate **II-07** and 0.52 ml (3.3 mmol) of 1-octene in 1,2-dichloroethane (1.0 ml) was refluxed for 15 min under a stream of argon before 22 mg (55 μmol) of DLP was added from the top of the condenser. Portions of 11 mg (28 μmol) of DLP were added every 90 min until complete consumption of the starting xanthate (TLC). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was directly subjected to flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2%) to give 77 mg of pure xanthate **III-08**.

I.R (neat) 2957, 2929, 2857, 1467, 1213, 1112, 1053 cm^{-1}

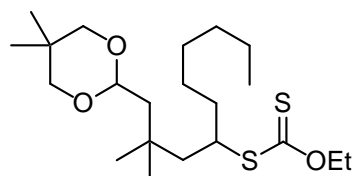
MS (m/z) 380 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.86-1.02 (3H, m), 1.03 (6H, s), 1.23-1.44 (8H, m), 1.41 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz), 1.60 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 1.63-1.71 (5H, m), 3.73-3.86 (3H, m, CH-S and $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.92-3.99 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.65 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz), 4.91 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, CHO_2)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 13.8 (CH_3), 14.1 (CH_3), 22.6 (CH_2), 27.5 (CH_2), 27.6 (CH_2), 27.7 (CH_3), 29.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 32.5 (C), 37.7 (CH_2), 45.8 (CH_2), 64.5 (CH_2), 64.6 (CH_2), 69.5 (CH_2), 102.7 (CH), 214.7 (C)

Dithiocarbonic acid {1-[3-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2,2-dimethyl-propyl]-heptyl} ester ethyl ester

III-11



$\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}_2$
Mol. Wt.: 404.67 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Viscous pale yellow oil
Yield: 33 %

A solution of 180 mg (0.62 mmol) of xanthate **II-10** and 0.29 ml (1.9 mmol) of 1-octene in 1,2-dichloroethane (0.6 ml) was refluxed for 15 min under a stream of argon before 12 mg (31 μmol) of DLP was added from the top of the condenser. Portions of 9 mg (23 μmol) of DLP were added every 90 min until complete consumption of the starting xanthate. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was subjected to flash column chromatography in Petrol / EtOAc (1 to 2%) to give 85 mg of pure xanthate **III-11**.

I.R (neat) 2956, 2929, 2855, 1467, 1213, 1112, 1053 cm^{-1}

MS (m/z) 422 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$

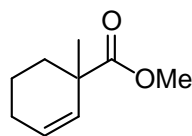
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.72 (3H, s), 0.89 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz), 0.99 (3H, s), 1.00 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.22-1.44 (8H, m), 1.43 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz), 1.56-1.70 (6H, m), 3.40-3.45 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{-CMe}_2\text{-CH}_2\text{O}$), 3.59 (2H, d, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CMe}_2\text{-CH}_2\text{O}$), 3.72-3.77 (1H, m, CH-S), 4.48 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, CHO_2), 4.64 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 13.8 (CH_3), 14.1 (CH_3), 21.9 (CH_3), 22.6 (CH_2), 23.1 (CH_3), 26.6 (CH_2), 27.7 (CH_3), 29.2 (CH_2), 29.9 (C), 31.7 (CH_2), 32.5 (C), 37.7 (CH_2), 45.5 (CH_2), 46.9 (CH_2), 47.0 (CH), 69.5 (CH_2), 77.2 (CH_2), 100.9 (CH), 214.7 (C)

II. Access to hydrindane and decaline skeletons

1-Methyl-cyclohex-2-enecarboxylic acid methyl ester

III-12



C₉H₁₄O₂
 Mol. Wt.: 154.21 g.mol⁻¹
 Pale yellow liquid
 Yield: 96% (crude)

To a stirred solution of 1.31 ml (9.3 mmol) of freshly distilled DIPA in 8 ml of THF maintained at 0 °C under argon was added dropwise 5.53 ml of *n*-BuLi (1.56M in hexanes, 8.6 mmol). After 15 min the solution was cooled to -78 °C and 1.50 ml (8.6 mmol) of dry HMPA was added. The mixture was stirred for 30 min before 0.93 g (6.6 mmol) of commercial 1-cyclohexenylmethylcarboxylate was added, followed after 10 min by 0.62 ml (10.0 mmol) of methyl iodide. The solution was then allowed to warm to -5 °C over 2 h before saturated NH₄Cl aq. was added to the orange mixture. After dilution with petroleum ether, the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and carefully concentrated *in vacuo* to give 0.98 g of **III-12** as a volatile liquid.

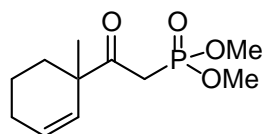
MS (m/z) 155 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.27 (3H, s, CH₃C), 1.45 (1H, ddd, ²J_{HH} = 13.1 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz and ³J_{HH} = 3.4 Hz), 1.56-1.71 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 3.69 (3H, s, CH₃O), 5.68 (1H, dm, ³J_{HH} = 10.1 Hz), 5.78 (1H, dt, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ³J_{HH} = 3.6 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 19.3 (CH₃), 24.4 (CH₂), 26.1 (CH₂), 32.7 (CH₂), 42.8 (C), 51.6 (CH₃), 127.6 (CH), 130.3 (CH), 177.2 (C)

[2-(1-Methyl-cyclohex-2-enyl)-2-oxo-ethyl]-phosphonic acid dimethyl ester

III-13



C₁₁H₁₉O₄P
 Mol. Wt.: 246.24 g.mol⁻¹
 Colorless oil
 Yield: 70%

7.8 ml of *n*-BuLi (1.56M in hexanes, 12.2 mmol) was added at -78 °C under argon to a stirred solution of 1.55 ml (14.3 mmol) of commercial methyl-phosphonic acid dimethyl ester in 20 ml of THF. After 30 min at -78 °C, 0.88 g (5.7 mmol) of **III-12** was added slowly and the mixture was stirred for 6 hours at the same temperature. At this point a saturated aqueous solution of ammonium chloride was poured into the flask and the mixture was diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous solutions of NH₄Cl and NaCl, dried over sodium sulphate and filtered. Concentration under reduced pressure afforded a yellowish oil which was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (40 to 100%) to yield 0.99 g of the ketophosphonate **III-13**.

I.R (neat) 2937, 1707, 1458, 1257, 1036 cm⁻¹

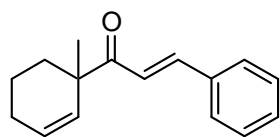
MS (m/z) 264 [M+NH₄]⁺, 247 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.21 (3H, s, CH₃C), 1.41 (1H, ddd, ²J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz and ³J_{HH} = 3.5 Hz), 1.52-1.66 (2H, m), 2.00-2.08 (3H, m), 3.18 (1H, dd, ²J_{HP} = 21.6 Hz and ²J_{HH} = 15.4 Hz), 3.24 (1H, dd, ²J_{HP} = 21.1 Hz and ²J_{HH} = 15.4 Hz), 3.78 (3H, d, ³J_{HP} = 2.1 Hz), 3.81 (3H, d, ³J_{HP} = 2.1 Hz), 5.66 (1H, dt, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 5.90 (1H, dt, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ³J_{HH} = 3.7 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 18.8 (CH₃), 23.9 (CH₂), 24.5 (CH₂), 31.4 (CH₂), 35.9 (CH₂, d, ¹J_{CP} = 136 Hz), 49.9 (C), 52.6 (CH₃), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 205.3 (C, d, ²J_{CP} = 7 Hz)

1-(1-methyl-cyclohex-2-enyl)-1-oxo-3-phenyl-prop-2-ene

III-14



C₁₆H₁₈O
Mol. Wt.: 226.31 g.mol⁻¹
Yellow oil (crude)

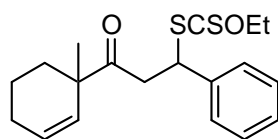
To a suspension of 16 mg of NaH (60 % in mineral oil, 0.40 mmol) in 1 ml of THF maintained at 0°C under argon was added dropwise a solution of 82 mg (0.33 mmol) **III-13** in THF (0.5 ml). The resulting mixture was stirred for 30 min before the slow addition of 41 µl (0.40 mmol) of benzaldehyde. After 2 hours at 0°C no more starting material was detected (TLC). A saturated aqueous solution of ammonium chloride was poured into the flask and the mixture was diluted with ether. The organic layer was washed successively with saturated aqueous solutions of NH₄Cl and NaCl and dried over sodium sulphate. Removal of solvents under reduced pressure afforded crude **III-14** as a yellow oil which was used directly in the next step. A small amount was purified for analytical purposes by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 %).

I.R (neat) 3060, 3023, 2934, 2868, 1682, 1608, 1576, 1449, 1327, 1059 cm⁻¹

MS (m/z) 227 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.26 (3H, s), 1.46 (1H, ddd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz and ³J_{HH} = 3.6 Hz), 1.58-1.77 (2H, m), 2.06 (2H, ddt, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz and ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 2.15 (1H, ddd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz and ³J_{HH} = 3.5 Hz), 5.75 (1H, dt, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ⁴J_{HH} = 2.1 Hz), 5.91 (1H, dt, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ³J_{HH} = 3.7 Hz), 7.11 (1H, d, ³J_{HH} = 15.7 Hz), 7.37-7.41 (3H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.68 (1H, d, ³J_{HH} = 15.7 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 19.0 (CH₂), 24.3 (CH₃), 24.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 47.9 (C), 121.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 134.6 (C), 142.5 (CH), 202.1 (C)

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-[3-(1-methyl-cyclohex-2-enyl)-3-oxo-1-phenyl-propyl] ester**III-16**

$C_{19}H_{24}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 348.52 g.mol⁻¹
 Viscous pale yellow oil
 Yield: 71% (2 steps)

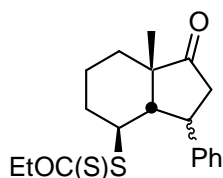
The crude enone **III-14** was dissolved in 2.5 ml of a (3:2) mixture of dichloromethane and acetic acid. The solution was cooled to 0 °C and 0.26 g (1.64 mmol) of commercial potassium *O*-ethylxanthogenate was added portionwise over 2 h, followed by one more hour of stirring. After addition of water and dilution with diethyl ether, the organic layer was washed successively with water and brine and dried with sodium sulphate. After concentration *in vacuo* the resulting yellow oil was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 %) to give 81 mg of **III-16** as a (2:1) mixture of diastereoisomers.

I.R (neat) 3062, 3025, 2935, 2868, 1707, 1602, 1453, 1221, 1111, 1048 cm⁻¹

MS (m/z) 349 [M+H]⁺, 229 [M-(SC(S)OEt)+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 0.98 (2H, s, CH₃C), 1.10 (1H, s, CH₃C), 1.18-1.32 (2H, m), 1.35 (1.5H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 1.37 (1.5H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 1.38-1.43 (1H, m), 1.49-1.58 (1H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 3.22 (2H, d, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 4.59 (2H, q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, CH₂O), 5.28 (1H, t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, CH-Ph), 5.51 (0.66H, dt, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 5.60 (0.33H, dt, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ⁴J_{HH} = 1.9 Hz), 5.78-5.84 (1H, m), 7.18-7.31 (3H, m), 7.34-7.36 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of isomers) 13.3 (CH₃), 18.9 (19.0, CH₂), 24.2 (CH₃), 24.5 (CH₂), 31.4 (31.6, CH₂), 43.8 (C), 47.0 (CH₂), 48.7 (CH), 69.6 (CH₂), 127.3 (CH), 127.7 (127.8, CH), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 139.6 (139.7, C), 209.8 (209.9, C), 212.0 (C)

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-(7a-methyl-1-oxo-3-phenyl-octahydro-inden-4-yl) ester**III-27**

$C_{19}H_{24}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 348.52 g.mol⁻¹
 Colourless needles
 Mp: 105-107 °C
 Yield: 70%

A solution of 81 mg (0.23 mmol) of **III-16** in dichloroethane (2.3 ml) was refluxed for 15 min under argon before adding DLP (7 mg, 20 μmol) from the top of the condenser. Portions of 3 mg of DLP were added every 90 min until complete consumption of the starting xanthate. After 7 h, the mixture was cooled to r.t and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 %) to give 57 mg of the bicycle **III-27** as a (9:1) mixture of diastereoisomers in favour of the *exo*.

I.R (CCl₄) 2935, 1742, 1452, 1216, 1112, 1050 cm⁻¹

MS (m/z) 366 [M+NH₄]⁺, 349 [M+H]⁺

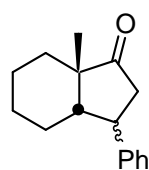
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 1.27 (3H, t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, CH₃CH₂O), 1.30 (3H, s), 1.31-1.38 (1H, m), 1.51 (1H, dt, ²J_{HH} = 12.4 Hz and ³J_{HH} = 4.8 Hz), 1.61-1.72 (2H, m), 1.94 (1H, dm, ²J_{HH} = 14.5 Hz, CH-CH-S), 2.04 (1H, ddt, ²J_{HH} = 14.5 Hz, ³J_{HH} = 11.8 Hz and ³J_{HH} = 4.4 Hz, CH-CH-S), 2.33 (1H, dm, ³J_{HH} = 11.4 Hz, CH-CHPh), 2.51 (1H, dd, ²J_{HH} = 19.2 Hz and ³J_{HH} = 11.2 Hz), 2.92 (1H, dd, ²J_{HH} = 19.2 Hz and ³J_{HH} = 8.2 Hz), 3.40 (1H, ddd, ³J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz and ³J_{HH} = 8.2 Hz, CHPh), 3.97-4.01 (1H, m, CH-S), 4.45-4.57 (2H, m, CH₂O), 7.24-7.33 (3H, m), 7.36-7.40 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 13.4 (CH₃), 17.3 (CH₂), 20.8 (CH₃), 26.0 (CH₂), 28.4 (CH₂), 42.0 (CH), 44.2 (CH₂), 44.3 (CH), 47.9 (C), 54.6 (CH), 69.3 (CH₂), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 140.7 (C), 212.8 (C), 218.7 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 65.77 %	H: 7.13 %
	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ S ₂ requires:	C: 65.48 %	H: 6.94 %

7a-Methyl-3-phenyl-octahydro-inden-1-one

III-27'



C₁₆H₂₀O
Mol. Wt.: 228.33 g.mol⁻¹
White solid
Mp: 72-73 °C
Yield: 60%

To a refluxing solution of 23 mg (0.066 mmol) of **III-27** in 0.7 ml of benzene, under argon, was added 20 µl (0.073 mmol) of Bu₃SnH, followed by 1 mg (6.6 µmol) of AIBN. After 30 min the mixture was cooled to r.t and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (0 to 5 %) to give 9 mg of **III-27'** as a separable (9:1) mixture of diastereoisomers.

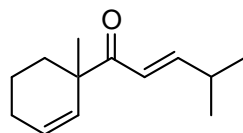
I.R (CCl₄) 2933, 2860, 1739, 1455 cm⁻¹

MS (m/z) 246 [M+NH₄]⁺, 229 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 1.21 (3H, s, CH₃-), 1.26-1.33 (2H, m), 1.40-1.59 (4H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 2.00 (1H, m, CH-CHPh), 2.42 (1H, dd, ²J_{HH} = 19.2 Hz and ³J_{HH} = 11.2 Hz), 2.88 (1H, dd, ²J_{HH} = 19.2 Hz and ³J_{HH} = 8.1 Hz), 3.43 (1H, ddd, ³J_{HH} = 11.6 Hz, ³J_{HH} = 11.2 Hz and ³J_{HH} = 8.1 Hz, CH-Ph), 7.23-7.27 (3H, m), 7.32-7.36 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 18.9 (CH₃), 20.1 (CH₂), 20.6 (CH₂), 20.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 40.4 (CH), 44.7 (CH₂), 48.0 (C), 49.8 (CH), 126.4 (CH), 127.2 (CH), 128.3 (CH), 142.2 (C), 220.7 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 83.95 %	H: 8.97 %
	C ₁₆ H ₂₀ O requires:	C: 84.16 %	H: 8.83 %

1-(1-methyl-cyclohex-2-enyl)-1-oxo-3-isopropyl-prop-2-ene**III-15**

$C_{13}H_{20}O$
 Mol. Wt.: 192.30 g.mol⁻¹
 Colourless liquid (crude)

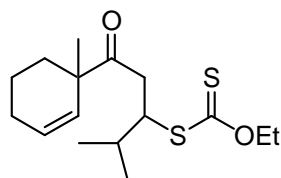
To a suspension of 66 mg of NaH (60 % in mineral oil, 1.65 mmol) in 4 ml of THF at 0°C under argon was added dropwise a solution of 290 mg (1.18 mmol) of **III-13** in THF (1 ml). The resulting mixture was stirred for 30 min before slow addition of 320 µl (3.54 mmol) of freshly distilled isobutyraldehyde. After 1 h at 0 °C, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was poured into the flask and the mixture was diluted with ether. The organic layer was washed successively with saturated NH₄Cl aq. and brine and dried over sodium sulphate. Removal of solvents under reduced pressure afforded crude **III-15** as a colourless oil which was used without any further purification in the next step.

I.R (neat) 3017, 2961, 2933, 2868, 1689, 1623, 1240, 1042 cm⁻¹

MS (m/z) 193 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.05 (6H, d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, *i*Pr), 1.18 (3H, s, CH₃C), 1.38 (1H, ddd, ²J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz and ³J_{HH} = 3.4 Hz), 1.54-1.70 (2H, m), 2.01 (2H, ddt, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz and ⁴J_{HH} = 2.2 Hz), 2.07 (1H, ddd, ²J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz and ³J_{HH} = 3.4 Hz), 2.45 (1H, ddsept, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz and ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, CH-CH=CH), 5.66 (1H, dm, ³J_{HH} = 10.2 Hz), 5.84 (1H, dt, ³J_{HH} = 10.2 Hz and ³J_{HH} = 3.6 Hz), 6.40 (1H, dd, ³J_{HH} = 15.3 Hz and ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, CH-C=O), 6.90 (1H, dd, ³J_{HH} = 15.3 Hz and ³J_{HH} = 6.8 Hz, CH-*i*Pr)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.4 (CH₃), 19.0 (CH₂), 21.1 (CH₃), 24.3 (CH₃), 24.6 (CH₂), 30.9 (CH), 31.7 (CH₂), 47.6 (C), 122.1 (CH), 128.7 (CH), 130.3 (CH), 153.4 (CH), 202.4 (C)

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-{2-methyl-1-[2-(1-methyl-cyclohex-2-enyl)-2-oxo-ethyl]-propyl} ester**III-17**

$C_{16}H_{26}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 314.51 g.mol⁻¹
 Viscous yellow oil
 Yield: 82% (2 steps)

Crude enone **III-15** was dissolved in 5 ml of a (5:1) mixture of dichloromethane and trifluoroacetic acid and stirred at 0 °C before addition of 0.57 g (3.54 mmol) of potassium *O*-ethylxanthogenate. After 1.5 h of stirring, water was added and the mixture was diluted with ether (20 ml). The organic layer was washed successively with water and brine, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude yellow oil was purified by

flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2%) to give 304 mg of xanthate **III-17** as a (1:1) mixture of diastereoisomers.

I.R (neat) 3017, 2929, 2869, 1708, 1457, 1367, 1217, 1111, 1049 cm^{-1}

MS (m/z) 332 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$

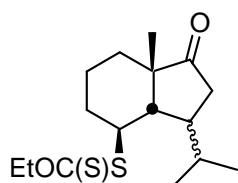
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 0.94 (3H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.01 (3H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.16 (1.5H, s, CH_3C), 1.17 (1.5H, s, CH_3C), 1.31-1.37 (1H, m), 1.42 (1.5H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.43 (1.5H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.45-1.57 (1H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 1.98-2.02 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.83 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 18.2$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 2.91 (0.5H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 18.2$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz), 2.91 (0.5H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 18.2$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz), 4.21-4.27 (1H, m, CH-S), 4.63 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH_2O), 5.64-5.68 (1H, m), 5.85 (1H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , mixture of isomers) 13.4 (CH_3), 18.7 (18.8, CH_3), 19.1 (19.2, CH_2), 19.8 (19.9, CH_2), 24.5 (CH_2), 24.7 (24.8, CH_3), 30.7 (30.8, CH), 31.8 (CH_2), 40.0 (40.2, CH_2), 48.8 (C), 51.5 (CH), 69.6 (CH_2), 129.0 (129.1, CH), 129.9 (CH), 210.9 (211.1, C), 213.8 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 61.21 %	H: 8.49 %
	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}_2$ requires:	C: 61.10 %	H: 8.33 %

Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-(3-isopropyl-7a-methyl-1-oxo-octahydro-inden-4-yl) ester

III-26



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}_2$
 Mol. Wt.: 314.51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White solid
 Mp: 62-63.5 $^{\circ}\text{C}$
 Yield: 51%

A solution of 223 mg (0.71 mmol) of **III-17** in 1,2-dichloroethane (7 ml) was refluxed for 15 min under argon before adding DLP (14 mg, 36 μmol) from the top of the condenser. Portions of 10 mg of DLP were added every 90 min until complete consumption of the starting xanthate. After 15 h, the mixture was cooled to r.t and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3 to 5 %) to give 114 mg of cyclised xanthate **III-26** as a (9:1) mixture of diastereoisomers.

I.R (CCl_4) 2961, 2935, 2870, 1740, 1460, 1218, 1112, 1050 cm^{-1}

MS (m/z) 332 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$

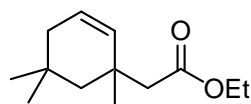
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , major isomer) 0.85 (3H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz), 1.00 (3H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz), 1.19 (3H, s), 1.23-1.29 (2H, m), 1.44 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz), 1.52-1.63 (2H, m), 1.86-2.11 (4H, m), 2.05 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, CHH-C=O), 2.18-2.26 (1H, m), 2.44 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, CHH-C=O), 4.18-4.22 (1H, m, CH-S), 4.64-4.70 (2H, m, CH_2O)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major isomer) 13.5 (CH_3), 16.0 (CH_3), 17.5 (CH_2), 21.0 (CH_3), 22.1 (CH_3), 26.5 (CH_2), 27.0 (CH), 29.0 (CH_2), 36.2 (CH_2), 40.9 (CH), 46.1 (CH), 48.3 (C), 49.3 (CH), 69.6 (CH_2), 214.1 (C), 219.8 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 61.64 %	H: 8.44 %
	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}_2$ requires:	C: 61.10 %	H: 8.33 %

(1,5,5-Trimethyl-cyclohex-2-enyl)-acetic acid ethyl ester

III-18



$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$
 Mol. Wt.: 210.31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 36%

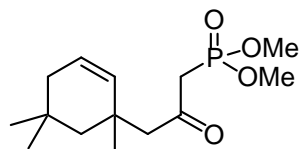
A 250 ml-round bottomed flask was charged with 10.1 g (72.0 mmol) of isophorol, 90 ml (0.49 mol) of triethyl orthoacetate and 0.74 g (7.2 mmol) of pivalic acid. The mixture was refluxed for 48 h with continuous removal of ethanol by distillation. When no more ethanol came over, the mixture was heated to 180 °C and kept at this temperature for 11 h. The solution was then cooled to r.t, made basic by addition of 1N NaOH aq. and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (0.5%) gave 5.4 g of rearranged ester **II-18**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.97 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.27 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.35 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ Hz), 1.65 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ Hz), 1.74-1.78 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 2.28 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 4.12 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH_2O), 5.50 (1H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 5.61 (1H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 20.3 (CH_3), 27.3 (CH_3), 28.1 (CH_3), 29.2 (CH_3), 29.6 (C), 30.6 (CH_3), 35.5 (C), 38.3 (CH_2), 47.5 (CH_2), 56.4 (CH_2), 123.7 (CH), 125.6 (CH), 134.1 (CH), 169.2 (C)

[2-Oxo-3-(1,5,5-trimethyl-cyclohex-2-enyl)-propyl]-phosphonic acid dimethyl ester

III-19



$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{P}$
 Mol. Wt.: 288.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 62%

5.4 ml of *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 8.6 mmol) was added at -78°C under argon to a stirred solution of 1.05 ml (9.7 mmol) of commercial methyl-phosphonic acid dimethyl ester in 12 ml of THF. After 30 min, a solution of 0.82 g (3.9 mmol) of **III-18** in THF (1 ml) was added dropwise over 10 min and the mixture was stirred for 3 hours at the same temperature. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was poured into the flask and the mixture was diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with saturated aqueous

solutions of NH_4Cl and NaCl , dried over sodium sulphate and filtered. Concentration under reduced pressure afforded a yellow oil which was purified by flash column chromatography in petrol / EtOAc (40 to 100 %) to yield 0.70 g of the ketophosphonate **III-19**.

I.R (neat) 2983, 1739, 1372, 1243, 1047 cm^{-1}

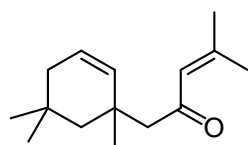
MS (m/z) 306 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.93 (6H, s), 1.13 (3H, s), 1.40 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Hz), 1.54 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Hz), 1.69-1.80 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 2.59 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz, CHH-C=O), 2.63 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz, CHH-C=O), 3.02 (1H, dd, $^2J_{\text{HP}} = 22.7$ Hz and $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ Hz), 3.09 (1H, dd, $^2J_{\text{HP}} = 22.7$ Hz and $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.51 (1H, dm, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz), 5.61 (1H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 28.1 (CH_3), 29.3 (CH_3), 29.8 (C), 30.9 (CH_3), 35.3 (C), 38.4 (CH_2), 42.6 (CH_2 , d, $^1J_{\text{CP}} = 127$ Hz), 47.3 (CH_2), 52.9 (CH_3), 56.4 (CH_2), 124.9 (CH), 133.5 (CH), 201.1 (C)

4-Methyl-1-(1,5,5-trimethyl-cyclohex-2-enyl)-pent-3-en-2-one

III-25



$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$
Mol. Wt.: 220.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 78%

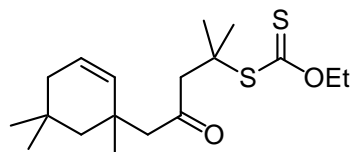
To a solution of 445 mg (1.55 mmol) of **III-19** in 6 ml of THF at 0°C under argon was added dropwise 2.0 ml of NaHMDS (1.0M solution in THF). The mixture was allowed to warm to r.t over 15 min before addition of 4.0 ml (54.5 mmol) of acetone. After 48 h at r.t, the mixture was poured into saturated NH_4Cl aq. and diluted with ether. The organic layer was then washed with brine and dried over sodium sulphate. Removal of solvent under reduced pressure afforded a brown oil which was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2 to 3 %) to give 268 mg of enone **III-25**.

I.R (neat) 3012, 2951, 1679, 1618, 1447, 1381, 1364, 1097, 1041 cm^{-1}

MS (m/z) 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.96 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.37 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Hz), 1.60 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Hz), 1.73-1.76 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 1.87 (3H, d, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{C=CH}$), 2.12 (3H, d, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{C=CH}$), 2.35 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ Hz), 2.42 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ Hz), 5.51 (1H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 5.62 (1H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz), 6.04-6.06 (1H, m, CH-CMe_2)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 20.3 (CH_3), 27.3 (CH_3), 28.1 (CH_3), 29.2 (CH_3), 29.6 (C), 30.6 (CH_3), 35.5 (C), 38.3 (CH_2), 47.5 (CH_2), 56.4 (CH_2), 123.7 (CH), 125.6 (CH), 134.1 (CH), 153.7 (C), 200.4 (C)

Dithiocarbonic acid [1,1-dimethyl-3-oxo-4-(1,5,5-trimethyl-cyclohex-2-enyl)-butyl] ester ethyl ester**III-22**

$C_{18}H_{30}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 342.56 g.mol⁻¹
 Viscous pale yellow oil
 Yield: 94%

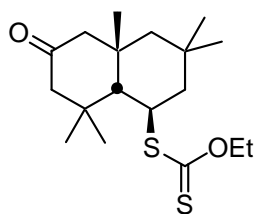
0.25 g (1.14 mmol) of enone **III-25** was dissolved in 6 ml of a (5:1) mixture of dichloromethane and trifluoroacetic acid and stirred at 0 °C before addition of 0.55 g (3.45 mmol) of potassium *O*-ethylxanthogenate. After 1 h of stirring, water was added and the mixture was diluted with ether (20 ml). The organic layer was washed successively with water and brine, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting crude yellow oil was submitted to flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3 %) to give 0.37 g of pure xanthate **III-22**.

I.R (neat) 2952, 2869, 1714, 1456, 1363, 1224, 1111, 1042 cm⁻¹.

MS (m/z) 360 [M+NH₄]⁺, 342 [M+H]⁺, 222 [M-(SC(S)OEt)+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.95 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.38 (1H, d, ²J_{HH} = 13.8 Hz), 1.48 (3H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.59 (1H, d, ²J_{HH} = 13.8 Hz), 1.73-1.76 (2H, m, CH₂-CH=CH), 2.36 (1H, d, ²J_{HH} = 14.7 Hz), 2.41 (1H, d, ²J_{HH} = 14.7 Hz), 3.05 (2H, s, CH₂C-S), 4.68 (2H, q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, CH₂O), 5.48 (1H, dt, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ⁴J_{HH} = 1.7 Hz), 5.60 (1H, dt, ³J_{HH} = 10.1 Hz and ³J_{HH} = 3.8 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.5 (CH₃), 26.8 (CH₃), 28.0 (CH₃), 29.1 (CH₃), 29.5 (C), 30.6 (CH₃), 35.3 (C), 38.2 (CH₂), 47.2 (CH₂), 52.3 (C), 53.4 (CH₂), 56.1 (CH₂), 69.0 (CH₂), 124.4 (CH), 133.3 (CH), 207.4 (C), 212.9 (C)

Dithiocarbonic acid ethyl ester (3,3,4a,8,8-pentamethyl-6-oxo-decahydro-naphthalen-1-yl) ester**III-30**

$C_{18}H_{30}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 342.56 g.mol⁻¹
 Pale yellow solid
 Yield: 52%

A solution of 270 mg (0.79 mmol) of xanthate **III-22** in 1,2-dichloroethane (8 ml) was refluxed for 15 min under argon before adding DLP (32 mg, 80 μmol) from the top of the condenser. Portions of 16 mg of DLP were added every 90 min until complete consumption of the starting xanthate. After 12 h, the mixture was cooled to r.t and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2 to 8 %) to yield cyclised xanthate **III-30** as the single *cis*-fused diastereoisomer, along with 18 mg (10 %) of enone **III-25**.

I.R (neat) 2926, 2871, 1709, 1217, 1111, 1050, 912 cm^{-1}

MS (m/z) 360 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 239 $[\text{M}-(\text{SCSOEt})+\text{NH}_4]^+$, 222 $[\text{M}-(\text{SCSOEt})+\text{H}]^+$

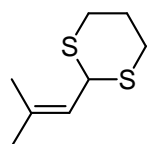
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.0 (3H, s), 1.07 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.27 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz), 1.44 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.47 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz), 1.74 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, CH-CHS), 1.83-1.92 (2H, m), 2.15 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz), 2.20 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz and $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz), 2.35 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz), 2.42 (1H, d, $^2J_{\text{HH}} = 15.6$ Hz), 4.15 (1H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, CH-S), 4.66 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH_2O)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 13.8 (CH_3), 25.1 (CH_3), 29.4 (C), 32.4 (CH_3), 32.6 (CH_3), 33.5 (CH_3), 34.9 (CH_3), 38.3 (C), 42.5 (CH_2), 46.1 (CH), 49.0 (CH_2), 52.2 (CH), 54.7 (CH_2), 54.7 (CH_2), 69.8 (CH_2), 211.2 (C), 213.9 (C)

III. Approach to *trans*-decaline frameworks by a cascade radical cyclisation

2-(2-Methyl-propenyl)-[1,3]dithiane

III-31



C₈H₁₄S₂
 Mol. Wt.: 174.33 g.mol⁻¹
 Pale yellow solid
 Yield: 97 %

To a stirred solution of 3-methyl-but-2-enal (7.0 ml, 72.6 mmol) in anhydrous ether (4 ml) at 0 °C under argon was added propane-1,3-dithiol (7.6 ml, 76.2 mmol). The resulting cloudy mixture was stirred for 15 min before boron trifluoride-diethyl ether complex (4.6 ml, 36.3 mmol) was added carefully. The ice-bath was removed and, after 30 min at r.t, the mixture was diluted with dichloromethane (100 ml) and poured into 10% NaOH aq. (40 ml). The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane and the combined organic layers were then washed successively with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by filtration over a pad of silica gel using Petrol / EtOAc (3%) as eluent to give 12.35 g of **III-31** as a pale yellow oil which slowly crystallised upon cooling.

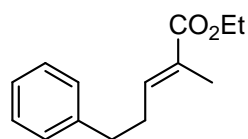
MS (m/z) 192 [M+NH₄]⁺, 175 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.75 (6H, bs), 1.73-1.91 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.80 (2H, dt, ²J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 3.5 Hz and ³J_{HH} = 3.4 Hz, CHH-S), 2.92-2.99 (2H, m, CHH-S), 4.87 (1H, d, ³J_{HH} = 10.0 Hz, CH-CH=C), 5.14 (1H, dm, ³J_{HH} = 10.0 Hz, CH-CH=C)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 18.4 (CH₃), 24.9 (CH₂), 25.6 (CH₃), 30.6 (CH₂), 44.4 (CH), 121.1 (CH), 137.8 (C)

2-Methyl-5-phenyl-pent-2-enoic acid ethyl ester

III-32



C₁₄H₁₈O₂
 Mol. Wt.: 218.29 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 80 %

To a stirred suspension of anhydrous LiCl (1.33 g, 31.5 mmol) in dry acetonitrile (110 ml) was added triethyl-2-phosphonopropionate (6.6 ml, 30.8 mmol) followed by DBU (4.6 ml, 30.8 mmol). After 15 min, the cloudy solution was cooled to 0 °C before dropwise addition of dihydrocinnamaldehyde (3.0 ml, 22.8 mmol). After 30 min, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl aq. and the aqueous mixture was diluted with ether. The organic layer was separated, washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give crude ester as a (92:8) mixture of *E* and *Z* isomers. Flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2%) gave 2.40 g (48 %) of (*E*)-**III-32** and 1.67 g (32 %) of a (5:1) mixture of *E* and *Z* isomers.

I.R (neat) 3086, 3062, 3027, 2980, 2929, 1709, 1265, 1119 cm^{-1}

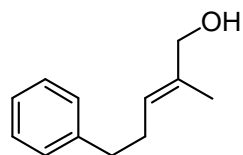
MS (m/z) 236 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.31 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz), 1.80 (3H, s), 2.50 (2H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$), 2.77 (2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz), 4.20 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz), 6.82 (1H, tq, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $\text{HC}=\text{C}$), 7.20-7.23 (3H, m), 7.28-7.33 (2H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 12.3 (CH_3), 14.3 (CH_3), 30.6 (CH_2), 34.7 (CH_2), 60.4 (CH_2), 126.1 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 140.9 (CH), 134.8 (C), 141.2 (C), 168.1 (C)

(E)-2-Methyl-5-phenyl-pent-2-en-1-ol

III-33



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$
Mol. Wt.: 176.25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless liquid

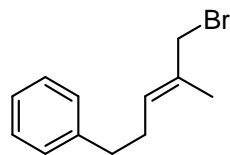
To an ice-cold solution of **(E)-III-32** (1.82 g, 8.4 mmol) in anhydrous ether (80 ml) was added portionwise LiAlH_4 (0.80 g, 21.0 mmol). The ice-bath was removed after 30 min and the mixture was stirred for 1.5 h at r.t before water (0.80 ml) was added carefully with vigorous stirring, followed by 15% NaOH aq. (0.80 ml) and water (2.40 ml). The resulting precipitate was filtered off over a pad of celite, rinsed with ether and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 1.57 g of **III-33**. Due to its volatility, this lemon-smelling colourless liquid was directly used in next step.

I.R (neat) 3343, 3062, 3026, 2922, 1453, 1004 cm^{-1}

MS (m/z) 194 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.63 (3H, s), 2.37 (2H, dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$), 2.69 (2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz), 4.00 (2H, s), 5.45-5.51 (1H, m), 7.18-7.22 (3H, m), 7.28-7.32 (2H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 13.6 (CH_3), 29.5 (CH_2), 35.7 (CH_2), 68.8 (CH_2), 125.2 (CH), 125.8 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 135.4 (C), 141.9 (C)

((E)-5-Bromo-4-methyl-pent-3-enyl)-benzene**III-34**

$C_{12}H_{15}Br$
 Mol. Wt.: 239.15 g.mol⁻¹
 Colourless liquid
 Yield : 60 % (2 steps)

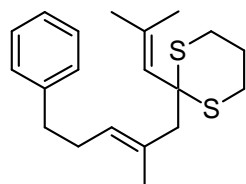
Phosphorus tribromide (0.83 ml, 8.8 mmol) was added slowly to a solution of crude alcohol **III-33** (1.57 g) and pyridine (68 μ l, 0.8 mmol) in 35 ml of anhydrous ether at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at the same temperature before saturated NaHCO₃ aq. was added carefully, followed by ether (70 ml). The organic layer was separated, washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to flash column chromatography in Petrol to give 1.20 g of bromide **III-34** as a volatile colourless liquid.

I.R (neat) 3023, 2932, 1601 cm⁻¹

MS (m/z) 241, 239 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.71 (3H, s), 2.36 (2H, dt, ³J_{HH} = 7.1 Hz and ³J_{HH} = 7.5 Hz, CH₂-C=C), 2.68 (2H, t, ³J_{HH} = 7.5 Hz), 3.97 (2H, s), 5.65 (1H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 7.17-7.22 (3H, m), 7.28-7.32 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.3 (CH₃), 30.1 (CH₃), 35.4 (CH₃), 41.6 (CH₂), 125.9 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 130.3 (CH), 138.5 (C), 141.5 (C)

2-((E)-2-Methyl-5-phenyl-pent-2-enyl)-2-(2-methyl-propenyl)-[1,3]dithiane**III-35**

$C_{20}H_{28}S_2$
 Mol. Wt.: 332.57 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield : 82 %

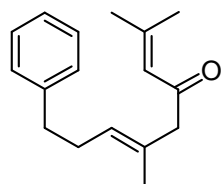
To a solution of **III-31** (0.53 g, 3.0 mmol) in dry THF (15 ml) at -45 °C was added dropwise a 1.35M solution of *n*-BuLi in hexanes (2.6 ml, 3.5 mmol). The colourless mixture was allowed to warm to -20 °C over 50 min and then cooled to -78 °C. To the resulting yellow mixture was then added slowly a solution of bromide **III-34** (0.80 g, 3.4 mmol) in THF (6 ml). Water and ether were added after 30 min at -78 °C and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (0.5 to 1.5 %) to give 0.84 g of **III-35**.

I.R (neat) 2929, 1604, 1548, 1453 cm⁻¹

MS (m/z) 350 [M+NH₄]⁺, 333 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.68 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.92-2.06 (2H, m, CH₂-CH₂S), 1.94 (3H, s), 2.34 (2H, dt, ³J_{HH} = 7.2 Hz and ³J_{HH} = 7.6 Hz, CH₂-C=C), 2.67 (2H, t, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 2.76 (2H, s), 2.78-2.84 (2H, m, CH₂S), 2.87-2.93 (2H, m, CH₂S), 5.36 (1H, t, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 5.51 (1H, bs), 7.17-7.22 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 17.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 25.4 (CH₂), 27.6 (CH₃), 27.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 35.7 (CH₂), 50.5 (CH₂), 53.1 (C), 125.7 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.9 (CH), 131.2 (C), 138.1 (C), 142.2 (C)

(E)-2,6-Dimethyl-9-phenyl-nona-2,6-dien-4-one**III-36**

$C_{17}H_{22}O$
 Mol. Wt.: 242.36 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield : 56 %

To a solution of dithiane **III-35** (0.64 g, 1.9 mmol) in CH₃CN / CH₂Cl₂ / H₂O (8:1:1) was added Dess-Martin Periodinane (0.94 g, 2.2 mmol) and the mixture was stirred at r.t for 5 h. The resulting precipitate was filtered off over a pad of celite and rinsed with ether. The filtrate was washed successively with saturated NaHCO₃ aq. and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (2 %) to yield 261 mg of enone **III-36**.

I.R (neat) 3062, 3027, 2914, 1684, 1622, 1446, 699 cm⁻¹

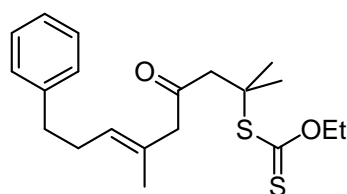
MS (m/z) 260 [M+NH₄]⁺, 243 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.58 (3H, s), 1.89 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.38 (2H, dt, ³J_{HH} = 7.0 Hz and ³J_{HH} = 7.6 Hz, CH₂-C=C), 2.69 (2H, t, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 3.04 (2H, s), 5.32 (1H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 6.10 (1H, bs), 7.17-7.21 (3H, m), 7.27-7.30 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 16.3 (CH₃), 20.7 (CH₃), 27.7 (CH₃), 30.0 (CH₂), 35.7 (CH₂), 55.3 (CH₂), 122.8 (CH), 125.7 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 130.4 (C), 142.0 (C), 155.7 (C), 199.4 (C)

Dithiocarbonic acid ethyl ester ((E)-1,1,5-trimethyl-3-oxo-8-phenyl-oct-5-enyl) ester

III-37



C₂₀H₂₈O₂S₂
Mol. Wt.: 364.57 g.mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield : 87 %

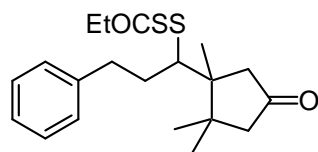
To a solution of **III-36** (260 mg, 1.07 mmol) in dry dichloromethane (4 ml) at 0°C was added TFA (0.82 ml, 10.7 mmol) followed by potassium *O*-ethylxanthogenate (0.52 g, 3.2 mmol). After 1h at 0°C, water (5 ml) and ether (20 ml) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (3%) to give 0.34 g of xanthate **III-37**.

I.R (neat) 3061, 3026, 2963, 2931, 1714, 1454, 1227, 1110, 1043, 700 cm⁻¹

MS (m/z) 382 [M+NH₄]⁺, 365 [M+H]⁺, 243 [M-EtOC(S)SH+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.47 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 1.58 (9H, bs), 2.37 (2H, dt, ³J_{HH} = 7.0 Hz and ³J_{HH} = 7.7 Hz, CH₂-CH=C), 2.69 (2H, t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, CH₂-Ph), 3.04 (2H, s, CH₂-CS), 3.08 (2H, s, CH₂-C=CH), 4.67 (2H, q, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 5.31 (1H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 7.18-7.22 (3H, m), 7.28-7.31 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.7 (CH₃), 16.3 (CH₃), 27.2 (CH₃), 29.9 (CH₂), 35.6 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.4 (C), 55.4 (CH₂), 69.3 (CH₂), 125.8 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (C), 141.8 (C), 206.6 (C), 213.1 (C)

Dithiocarbonic acid ethyl ester [3-phenyl-1-(1,2,2-trimethyl-4-oxo-cyclopentyl)-propyl] ester**III-38**

$C_{20}H_{28}O_2S_2$
 Mol. Wt.: 364.57 g.mol⁻¹
 yellow oil
 Yield : 60 %

A solution of **III-37** (87 mg, 0.24 mmol) in 1,2-dichloroethane (2.5 ml) was refluxed for 15 min before DLP (10 mg, 24 μ mol) was added from the top of the condenser. 10 mg- portions of DLP were added every 90 min until complete consumption of the starting xanthate. After 4 h, the mixture was cooled to r.t and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 8%) to give 52 mg of cyclised xanthate **III-38** as a (5:1) mixture of diastereoisomers, along with 8 mg (12%) of reduced starting xanthate.

I.R (neat) 3063, 3027, 2960, 1738, 1215, 1111, 1048, 731 cm⁻¹

MS (m/z) 382 [M+NH₄]⁺, 365 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, major isomer) 1.07 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.43 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 1.80-1.93 (1H, m), 2.11 (1H, d, ²J_{HH} = 18.8 Hz, CHH-C=O), 2.16-2.24 (1H, m), 2.26 (1H, d, ²J_{HH} = 18.9 Hz, CHH-C=O), 2.42 (1H, d, ²J_{HH} = 18.8 Hz, CHH-C=O), 2.63-2.72 (1H, m), 2.73 (1H, d, ²J_{HH} = 18.9 Hz, CHH-C=O), 2.88-2.96 (1H, m), 4.38 (1H, d, ³J_{HH} = 11.3 Hz, CH-S), 4.66 (2H, q, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 7.19-7.23 (3H, m), 7.28-7.32 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major isomer) 13.7 (CH₃), 19.1 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.6 (CH₃), 33.3 (CH₂), 33.8 (CH₂), 51.9 (CH₂), 55.5 (CH₂), 59.2 (CH), 70.5 (CH₂), 126.1 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 141.3 (C), 215.1 (C), 216.7 (C)

Chapter IV

I. Access to dihydroquinolinones *via* conjugate addition of xanthic acid

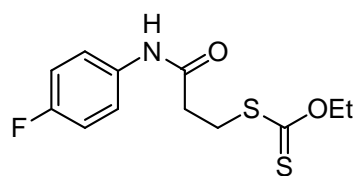
(1) General procedure for the conjugate addition

To a magnetically stirred solution of enamide (n mmol) and TFA (5n mmol) in dry dichloromethane at 0 °C was added portionwise potassium *O*-ethylxanthogenate (3n mmol). The mixture was allowed to warm to r.t and stirred until complete disappearance of the starting material (TLC). Water was added and the layers were separated. The organic layer was washed successively with water and brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure.

(2) General procedure for the aromatic radical cyclisation

The Michael adduct (x mmol) was dissolved in chlorobenzene (10x mmol) and the resulting mixture was degassed at reflux under argon before adding portions of DLP (0.2x mmol) every 30 min until complete disappearance of the starting material. The solvent was then evaporated under reduced pressure.

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-ethyl] ester

IV-02


$C_{12}H_{14}FNO_2S_2$
 Mol. Wt.: 287.38 g.mol⁻¹
 White solid
 Mp: 97-98 °C
 Yield: 71% (2 steps)

To an ice-cold stirred solution of 0.50 ml (5.2 mmol) of 4-fluoroaniline and 0.76 ml (5.5 mmol) of Et₃N in dry dichloromethane (16 ml) was added 0.47 ml (5.73 mmol) of acryloyl chloride. After 1 h at 0 °C, 0.5N HCl aq. was added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. Following general procedure (1), the resulting crude enamide was reacted with 3.9 ml (50.2 mmol) of TFA and 2.5 g (15.6 mmol) of potassium *O*-ethylxanthogenate to give 1.07 g of pure **IV-02** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10%).

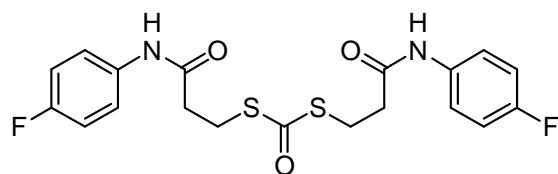
IR (CCl₄) 3438, 2985, 1701, 1509, 1223, 1053 cm⁻¹

MS (m/z) 305 [M+NH₄]⁺, 288 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.42 (3H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 2.80 (2H, t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, CH₂-C=O), 3.48 (2H, t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, CH₂-S), 4.65 (2H, q, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.62 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.8 (CH₃), 31.2 (CH₂), 36.2 (CH₂), 70.3 (CH₂), 115.6 (CH, d, ²J_{CF} = 23.0 Hz), 121.8 (CH), 133.5 (C), 159.4 (C, d, ²J_{CF} = 244 Hz), 168.9 (C), 214.9 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 50.19 %	H: 4.85 %
	C ₁₂ H ₁₄ FNO ₂ S ₂ requires:	C: 50.15 %	H: 4.91 %

Dithiocarbonic acid bis-[2-(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-ethyl] ester**IV-12**

C₁₉H₁₈F₂N₂O₃S₂
Mol. Wt.: 424.49 g.mol⁻¹
White solid
Yield: 26 %

Following general procedure (2), 210 mg (0.73 mmol) of xanthate **IV-02** was reacted with 350 mg (0.88 mmol) of DLP to give 40 mg of dithiocarbonate **IV-12** after filtration of the reaction mixture.

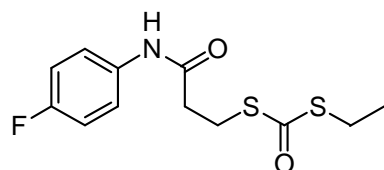
I.R (CCl₄) 3257, 1654, 1626, 1508, 1409 cm⁻¹

MS (m/z) 425 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.69 (4H, t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, CH₂-C=O), 3.30 (4H, t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, CH₂-S), 6.93-6.96 (4H, m), 7.48-7.51 (4H, m), 8.69 (2H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) 25.9 (CH₂), 35.9 (CH₂), 115.3 (CH, d, ²J_{CF} = 22.0 Hz), 120.8 (CH, d, ³J_{CF} = 7.3 Hz), 135.4 (C), 158.0 (C, d, ¹J_{CF} = 238 Hz), 168.7 (C), 188.9 (S-C(O)-S)

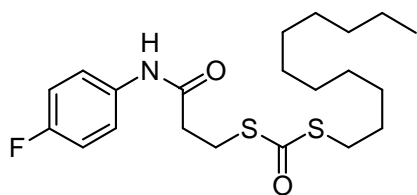
The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was subjected to flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 20%) to give 16 mg (8%) of **IV-12'**, 35 mg (12%) of **IV-12''** and 17 mg (14 %) of reduced starting xanthate.

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-ethyl] ester IV-12'

C₁₂H₁₄FNO₂S₂
Mol. Wt.: 287.38 g.mol⁻¹
Viscous pale yellow oil
Yield: 8%

MS (m/z) 305 [M+NH₄]⁺, 288 [M+H]⁺

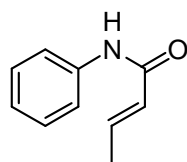
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.30 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-CH₂S), 2.73 (2H, t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, CH₂-CH₂-C=O), 3.01 (2H, q, ³J_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-CH₂S), 3.33 (2H, t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, CH₂-CH₂-S), 6.99-7.04 (2H, m), 7.41 (1H, bs), 7.45-7.49 (2H, m)

Dithiocarbonic acid [2-(4-fluorophenylcarbamoyl)-ethyl] ester undecyl ester IV-12''

$C_{21}H_{32}FNO_2S_2$
 Mol. Wt.: 413.61 g.mol⁻¹
 Viscous pale yellow oil
 Yield: 12%

MS (m/z) 414 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.88 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-(CH₂)₁₀-), 1.17-1.38 (18H, m), 2.70-2.74 (2H, m, S-CH₂-CH₂-C=O), 2.99 (2H, q, ³J_{HH} = 7.0 Hz, -(CH₂)₉-CH₂S), 3.31 (2H, t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, S-CH₂-CH₂-C=O), 6.98-7.03 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.60 (1H, bs)

(E) But-2-enoic acid phenylamide**IV-04**

$C_{10}H_{11}NO$
 Mol. Wt.: 161.20 g.mol⁻¹
 White solid
 Mp: 114-115 °C (Litt.¹⁴⁹ 115 °C (H₂O))
 Yield: 84%

To an ice-cold stirred solution of 4.0 ml (43.9 mmol) of aniline and 7.1 ml (87.8 mmol) of pyridine in dry THF (140 ml) was added 5.1 ml (53.2 mmol) of *trans*-crotonoyl chloride. After 1 h at 0 °C, the white precipitate was filtered off and rinsed with ether. The filtrate was washed successively with 0.5N HCl aq., saturated NaHCO₃ aq. and brine and dried over sodium sulphate. Removal of solvents under reduced pressure gave a beige solid which was crystallised from ether to give 5.93 g of amide **IV-04**.

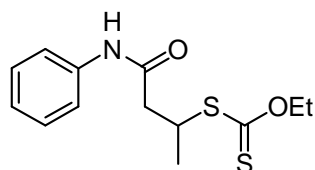
I.R (CCl₄) 3440, 3208, 2962, 1697, 1602, 1518, 1436 cm⁻¹

MS (m/z) 179 [M+NH₄]⁺, 162 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.83 (3H, dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz and ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, CH₃-CH=C) 6.03-6.09 (1H, m, CH-C=O), 6.91-7.01 (1H, m, C=CH-CH₃), 7.07-7.11 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.42 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 17.7 (CH₃), 120.2 (CH), 124.1 (CH), 125.6 (CH), 128.8 (CH), 137.8 (C), 141.2 (CH), 164.1 (C)

¹⁴⁹ Authenrieth, S. *Chem. Ber.* **1901**, 34, 192.

Dithiocarbonic acid ethyl ester (1-methyl-2-phenylcarbamoyl-ethyl) ester**IV-05**

$C_{13}H_{17}NO_2S_2$
 Mol. Wt.: 283.41 g.mol⁻¹
 Viscous yellow oil
 Yield: 15%

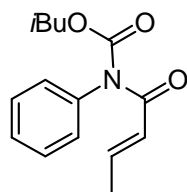
Following general procedure (1), 500 mg (3.1 mmol) of enamide **IV-04** was reacted with 1.2 ml (15.5 mmol) of TFA and 1.5 g (9.3 mmol) of potassium *O*-ethylxanthogenate. The reaction was stopped after 36 h at r.t. and a conversion of 20%. Flash column chromatography in Petrol / EtOAc (20%) afforded 132 mg of pure **IV-05**.

I.R (CCl₄) 3304, 2980, 1660, 1600, 1548, 1500, 1443, 1212, 1112, 1054 cm⁻¹

MS (m/z) 301 [M+NH₄]⁺, 284 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.42 (3H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 1.49 (3H, d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, CH₃-CH-S), 2.56 (1H, dd, ²J_{HH} = 14.4 Hz and ³J_{HH} = 8.6 Hz, CHH-C=O), 2.92 (1H, dd, ²J_{HH} = 14.4 Hz and ³J_{HH} = 5.1 Hz, CHH-C=O), 4.12-4.21 (1H, m, CH-S), 4.60-4.67 (2H, m, CH₂-O), 7.09-7.13 (1H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.52-7.54 (2H, m), 7.93 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.7 (CH₃), 19.6 (CH₃), 42.4 (CH), 44.0 (CH₂), 70.0 (CH₂), 119.9 (CH), 124.4 (CH), 128.9 (CH), 137.6 (C), 168.4 (C), 213.8 (C)

((*E*)-But-2-enoyl)-phenyl-carbamic acid isobutyl ester**IV-10**

$C_{15}H_{19}NO_3$
 Mol. Wt.: 261.32 g.mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 84%

To a stirred solution of 500 mg (3.1 mmol) of enamide **IV-04** in dry THF (6 ml) under argon was added 155 mg of NaH (3.9 mmol, 60% in mineral oil). The suspension was refluxed for 30 min and cooled to 0 °C before dropwise addition of 0.60 ml (4.7 mmol) of isobutyl chloroformate. After 1 h, the mixture was poured into saturated NH₄Cl aq. and diluted with ether. The ethereal phase was washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10%) gave 0.68 g of compound **IV-10**.

I.R (CCl₄) 3066, 2964, 2875, 1733, 1694, 1640, 1248, 1094 cm⁻¹

MS (m/z) 262 [M+H]⁺

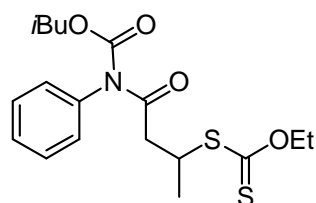
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.75 (6H, d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, (CH₃)₂CH), 1.76-1.86 (1H, m, (CH₃)₂CH), 1.93 (3H, dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz and ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, CH₃-CH=CH), 3.91 (2H, d, ³J_{HH} =

6.4 Hz), 6.82-6.89 (1H, m, $CH-C=O$), 7.04-7.12 (1H, m, $HC=CHMe$), 7.10-7.15 (2H, m), 7.35-7.43 (3H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 18.4 (CH_3), 18.7 (CH_3), 27.6 (CH_3), 72.8 (CH_2), 124.6 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 138.3 (C), 145.0 (CH), 154.1 (C), 167.8 (C)

Dithiocarbonic acid ethyl ester [3-(isobutoxycarbonyl-phenyl-amino)-1-methyl-3-oxo-propyl] ester

IV-11



$C_{18}H_{25}NO_3$
Mol. Wt.: 383.53 g.mol⁻¹
Viscous yellow oil
Yield: 95%

Following general procedure (1), 0.41 g (1.56 mmol) of enamide **IV-10** was reacted with 0.60 ml (7.8 mmol) of TFA and 0.75 g (4.7 mmol) of potassium *O*-ethylxanthogenate to give 0.57 g of pure **IV-11** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5%).

IR (CCl_4) 3040, 2964, 1738, 1695, 1253, 1231, 1111, 1090, 1055 cm⁻¹

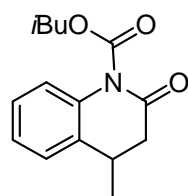
MS (m/z) 398 [$M+NH_4$]⁺, 381 [$M+H$]⁺

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.72 (6H, d, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, $(CH_3)_2-CH$), 1.41 (3H, t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz), 1.48 (3H, d, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, CH_3-CH-S), 1.53-1.82 (1H, m, $CH-(CH_3)_2$), 3.34 (1H, dd, $^2J_{HH} = 17.7$ Hz and $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $CHH-C=O$), 3.51 (1H, dd, $^2J_{HH} = 17.7$ Hz and $^3J_{HH} = 5.3$ Hz, $CHH-C=O$), 3.88 (2H, d, $^3J_{HH} = 6.4$ Hz), 4.22-4.31 (1H, m, $CH-S$), 4.63 (2H, q, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz), 7.10-7.12 (2H, m), 7.34-7.44 (3H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 13.6 (CH_3), 18.5 (CH_3), 20.0 (CH_3), 27.4 (CH), 41.5 (CH), 43.9 (CH_2), 69.6 (CH_2), 72.9 (CH_2), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 137.7 (C), 153.7 (C), 173.0 (C), 213.7 (C)

4-Methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isobutyl ester

IV-13



$C_{15}H_{19}NO_3$
Mol. Wt.: 261.32 g.mol⁻¹
Viscous colourless oil
Yield: 25%

Following general procedure (2), 348 mg (0.91 mmol) of xanthate **IV-11** was reacted with 0.51 g (1.27 mmol) of DLP to give 60 mg of pure dihydroquinolinone **IV-13** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 25%).

MS (m/z) 262 [$M+H$]⁺

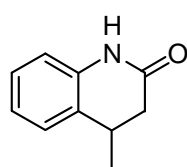
I.R (CCl₄) 3292, 2961, 2929, 2874, 1769, 1714, 1604, 1462, 1311, 1289, 1217 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.99 (6H, d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, (CH₃)₂-CH), 1.33 (3H, d, ³J_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-CH-Ar), 2.02-2.13 (1H, m, CH-(CH₃)₂), 2.50 (1H, dd, ²J_{HH} = 15.4 Hz and ³J_{HH} = 7.3 Hz, CHH-C=O), 2.77 (1H, dd, ²J_{HH} = 15.4 Hz and ³J_{HH} = 5.0 Hz, CHH-C=O), 3.08-3.17 (1H, m, CH-Ar), 4.18 (2H, d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, CH₂-O), 6.96-6.99 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 18.8 (CH₃), 19.0 (CH₃), 27.6 (CH), 30.6 (CH), 40.0 (CH₂), 74.4 (CH₂), 118.3 (CH), 124.7 (CH), 126.3 (CH), 127.2 (CH), 131.3 (C), 153.5 (C), 169.0 (C)

4-Methyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

IV-15



C₁₀H₁₁NO

Mol. Wt.: 161.20 g.mol⁻¹

White solid

Mp: 99-101 °C (Litt.¹⁵⁰ 100-102 °C)

Yield: 57%

Following general procedure (2), 218 mg (0.77 mmol) of xanthate **IV-05** was reacted with 0.37 g (0.92 mmol) of DLP to give 71 mg of pure dihydroquinolinone **IV-15** along with 13 mg (9%) of reduced starting xanthate after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 25%).

I.R (CCl₄) 3201, 3077, 2967, 2925, 1682, 1594, 1489, 1382 cm⁻¹

MS (m/z) 162 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, CH₃-CH-Ar), 2.44 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.1 Hz and ³J_{HH} = 7.2 Hz, CHH-C=O), 2.75 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.1 Hz and ³J_{HH} = 5.9 Hz, CHH-C=O), 3.10-3.19 (1H, m, CH-Ar), 6.84-6.86 (1H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 8.93 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 19.8 (CH₃), 30.7 (CH), 38.3 (CH₂), 115.6 (CH), 123.3 (CH), 126.5 (CH), 127.5 (CH), 128.7 (C), 136.4 (C), 171.5 (C)

¹⁵⁰ Cleveland, C. *Chem. Commun.*, **1967**, 1064.

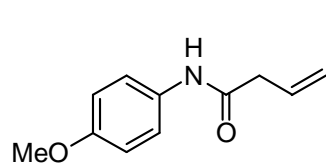
II. Access to dihydroquinolinones *via* intermolecular radical additions

General procedure for the preparation of allylic amides

To a stirred solution of freshly distilled vinylacetic acid (n mmol) in dry dichloromethane ($2n$ ml) was added at r.t oxalyl chloride ($1.1n$ mmol) followed by a few drops of dry DMF. When gas formation had ceased, the mixture was cooled to 0 °C and a solution of the appropriate amine ($2.1n$ mmol) in dry dichloromethane was added dropwise under vigorous stirring, during which a white precipitate formed. After 18 h at r.t, the mixture was filtered over a pad of celite and the filtrate was washed with 1N HCl and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure.

But-3-enoic acid (4-methoxy-phenyl)-amide

IV-17



$C_{11}H_{13}NO_2$
 Mol. Wt.: 191.23 g.mol⁻¹
 Yield: 56 %
 Beige solid
 Mp: 91-92 °C

According to the general procedure, reaction of 2.5 ml (29.4 mmol) of vinylacetic acid, 2.78 ml (33.3 mmol) of oxalyl chloride and 7.6 g (61.8 mmol) of *p*-methoxyaniline afforded 3.15 g of **IV-17** after recrystallisation from ether.

I.R (CCl₄) 3441, 3418, 3083, 3002, 2952, 2909, 2835, 1695, 1514, 1246 cm⁻¹

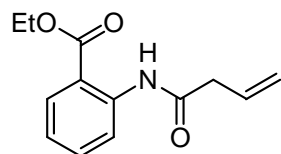
MS (m/z) 209 [M+NH₄]⁺, 192 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.15 (2H, m, CH₂-C=O), 3.80 (3H, s), 5.29-5.34 (2H, m, H₂C=CH), 5.98-6.09 (1H, m, H₂C=CH), 6.85-7.28 (2H, m), 7.35 (1H, bs), 7.38-7.42 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 42.5 (CH₂), 55.4 (CH₃), 114.1 (CH), 120.4 (CH), 121.8 (CH₂), 130.7 (C), 131.2 (CH), 156.4 (C), 168.6 (C)

2-But-3-enoylamino-benzoic acid ethyl ester

IV-18



$C_{13}H_{15}NO_3$
 Mol. Wt.: 223.26 g.mol⁻¹
 Yield: 98 %
 Colourless oil

According to the general procedure, reaction of 1.0 ml (11.8 mmol) of vinylacetic acid, 1.1 ml (12.9 mmol) of oxalyl chloride and 3.7 ml (24.9 mmol) of *o*-ethoxycarbonylaniline afforded 2.7 g of **IV-18** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (8%).

I.R (neat) 3270, 3082, 2982, 2937, 2907, 1682, 1588, 1526, 1447, 1258, 1164, 1088 cm⁻¹

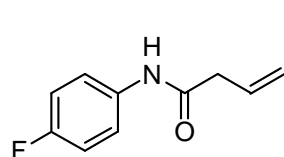
MS (m/z) 251 [M+NH₄]⁺, 234 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.41 (3H, t, ³J_{HH} = 6.8 Hz), 3.22-3.25 (2H, m, CH₂-C=O), 4.38 (2H, q, ³J_{HH} = 6.8 Hz), 5.30-5.36 (2H, m), 6.01-6.10 (1H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.70-8.73 (1H, m), 11.18 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.1 (CH₃), 43.6, 61.3 (CH₂), 115.2 (C), 119.9 (CH₂), 120.3 (CH), 122.4 (CH), 130.6 (CH), 130.8 (CH), 134.5 (CH), 141.4 (C), 168.1 (C), 169.8 (C)

But-3-enoic acid (4-fluoro-phenyl)-amide

IV-19



C₁₀H₁₀FNO
Mol. Wt.: 179.19 g.mol⁻¹
Yield: 55 %
Beige solid
Mp: 71-72 °C

According to the general procedure, reaction of 0.90 ml (10.6 mmol) of vinylacetic acid, 1.0 ml (11.7 mmol) of oxalyl chloride and 2.1 ml (22.2 mmol) of *p*-fluoroaniline afforded 1.05 g of **IV-19** after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (20%).

I.R (CCl₄) 3440, 3415, 3325, 3084, 2983, 1700, 1510, 1404, 1227 cm⁻¹

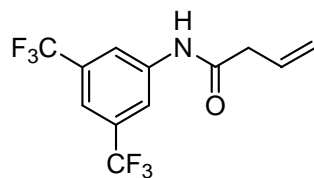
MS (m/z) 197 [M+NH₄]⁺, 180 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.18-3.20 (2H, m, CH₂-C=O), 5.32-5.38 (2H, m, H₂C=CH), 5.99-6.09 (1H, m, H₂C=CH), 7.00-7.04 (2H, m), 7.31 (1H, bs), 7.45-4.79 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 42.3 (CH₂), 115.5 (CH, d, ²J_{CF} = 22.4 Hz), 120.4 (CH), 121.8 (CH₂), 130.7 (CH), 133.7 (C), 159.2 (C, d, ¹J_{CF} = 242 Hz), 169.1 (C)

But-3-enoic acid (3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-amide

IV-20



C₁₂H₉F₆NO
Mol. Wt.: 297.20 g.mol⁻¹
Yield: 62 %
White solid
Mp: 87-88 °C

According to the general procedure, reaction of 1.0 ml (11.8 mmol) of vinylacetic acid, 1.1 ml (12.9 mmol) of oxalyl chloride and 3.9 g (24.9 mmol) of 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline afforded 2.2 g of **IV-20** after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (8 to 10%).

I.R (CCl₄) 3407, 3315, 3088, 2986, 1713, 1535, 1380, 1275, 1179, 1144 cm⁻¹

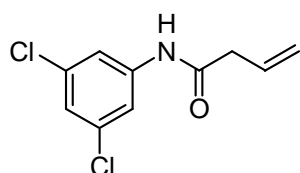
MS (m/z) 315 [M+NH₄]⁺, 298 [M+H]⁺, 229 [(CF₃)₂PhNH₂]⁺

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.23-3.25 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 5.33-5.42 (2H, m, $\text{H}_2\text{C=CH}$), 5.99-6.06 (1H, m, $\text{H}_2\text{C=CH}$), 7.58-7.61 (1H, m), 7.75 (1H, bs), 8.02-8.05 (2H, m)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 42.5 (CH_2), 117.7 (CH), 119.4 (CH), 121.4 (CH_2), 123.0 (C, q, $^1J_{\text{CF}} = 271$ Hz), 130.1 (CH), 132.3 (C, q, $^2J_{\text{CF}} = 34$ Hz), 139.0 (C), 169.4 (C)

But-3-enoic acid (3,5-dichloro-phenyl)-amide

IV-21



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$
Mol. Wt.: 230.09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 52 %
Grey solid
Mp: 104-105 $^{\circ}\text{C}$

According to the general procedure, reaction of 1.0 ml (11.8 mmol) of vinylacetic acid, 1.1 ml (12.9 mmol) of oxalyl chloride and 4.0 g (24.9 mmol) of 3,5-dichloroaniline afforded 1.4 g of **IV-21** after recrystallisation from ether.

I.R (CCl₄) 3411, 3086, 1712, 1584, 1515, 1402 cm^{-1}

MS (m/z) 251, 249, 247 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 234, 232, 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$

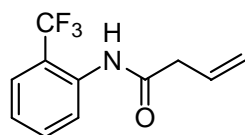
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.17-3.20 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 5.30-5.36 (2H, m, $\text{H}_2\text{C=CH}$), 5.94-6.03 (1H, m, $\text{H}_2\text{C=CH}$), 7.08-7.10 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.76 (1H, bs)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 42.5 (CH_2), 118.1 (CH), 121.0 (CH_2), 124.3 (CH), 130.3 (CH), 135.2 (C), 139.4 (C), 169.2 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 52.32 %	H: 3.96 %
	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$ requires:	C: 52.20 %	H: 3.94 %

But-3-enoic acid (2-trifluoromethyl-phenyl)-amide

IV-22



$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$
Mol. Wt.: 229.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 87 %
White solid
Mp: 67-68 $^{\circ}\text{C}$

According to the general procedure, reaction of 3.0 ml (35.3 mmol) of vinylacetic acid, 3.2 ml (37.1 mmol) of oxalyl chloride and 9.7 ml (77.7 mmol) of *o*-(trifluoromethyl)aniline afforded 7.1 g of **IV-22** after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 10%).

I.R (CCl₄) 3428, 3085, 1712, 1593, 1530, 1456, 1321, 1287, 1113 cm^{-1}

MS (m/z) 247 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.19-3.21 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 5.33-5.40 (2H, m, $\text{H}_2\text{C=CH}$), 5.96-6.06 (1H, m, $\text{H}_2\text{C=CH}$), 7.18-7.22 (1H, m), 7.51-7.59 (2H, m), 7.77 (1H, bs), 8.19-8.22 (1H, m)

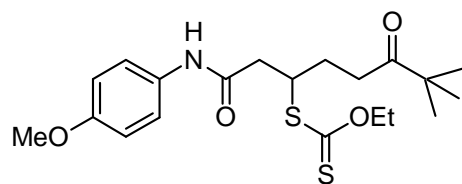
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 42.6 (CH_2), 121.4 (CH_2), 123.4 (C, q, $^1J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 124.2 (CH), 124.4 (CH), 126.0 (CH, q, $^3J_{\text{CF}} = 5.3$ Hz), 130.3 (CH), 132.8 (CH), 135.2 (C), 168.8 (C)

II. General procedure for the radical addition of xanthates onto allylic amides

A solution of the appropriate xanthate (n mmol) and olefin (0.5n mmol) in 1,2-dichloroethane (2n ml) was refluxed for 15 min under a stream of argon before lauroyl peroxide (DLP) was added (5% n mmol) from the top of the condenser. Portions of DLP (3% n mmol) were added every 90 min until complete consumption of the starting olefin (TLC). The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was subjected to column chromatography.

Dithiocarbonic acid ethyl ester {1-[(4-methoxy-phenylcarbamoyl)-methyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-hexyl} ester

IV-23



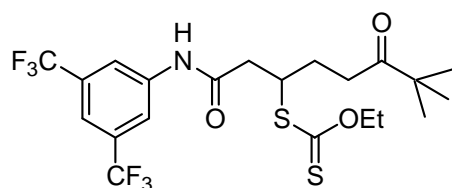
$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2$
Mol. Wt.: 411.58 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 91 %
Viscous yellow oil

Following the general procedure, reaction of 250 mg (1.31 mmol) of **IV-17** with 0.58 g (2.62 mmol) of **X1** using 116 mg (0.29 mmol) of DLP afforded 0.49 g of **IV-23** after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 30%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.14 (9H, s), 1.42 (3H, t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 1.86-1.96 (1H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.65-2.80 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C(O)tBu}$), 2.68 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, CHH-C(O)NH), 2.92 (1H, dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ Hz and $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, CHH-C(O)NH), 3.79 (3H, s), 4.08-4.14 (1H, m, CH-S), 4.64 (2H, q, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 6.84-6.88 (2H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.90 (1H, bs)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 13.7 (CH_3), 26.5 (CH_3), 27.4 (CH_2), 33.9 (CH_2), 43.4 (CH_2), 44.3 (C), 47.2 (CH), 55.5 (CH_3), 70.3 (CH_2), 114.0 (CH), 121.8 (CH), 130.9 (C), 156.4 (C), 167.9 (C), 213.8 (C), 215.5 (C)

Dithiocarbonic acid {1-[(3,5-bis-trifluoromethyl-phenylcarbamoyl)-methyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-hexyl} ester ethyl ester **IV-24**



$C_{21}H_{25}F_6NO_3S_2$
 Mol. Wt.: 517.55 g.mol⁻¹
 Yield: 89 %
 Viscous yellow oil

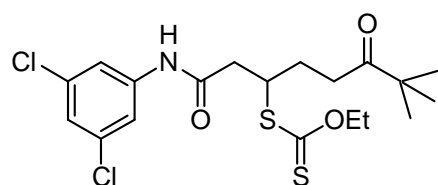
Following the general procedure, reaction of 400 mg (1.35 mmol) of **IV-20** with 0.59 g (2.70 mmol) of **X1** using 86 mg (0.22 mmol) of DLP afforded 0.62 g of **IV-24** after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 12%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.18 (9H, s), 1.43 (3H, t, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 1.83-1.92 (1H, m), 2.17-2.21 (1H, m), 2.74 (1H, dt, ²J_{HH} = 18.6 Hz and ³J_{HH} = 5.5 Hz, CHH-C(O)tBu), 2.79 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.0 Hz and ³J_{HH} = 9.8 Hz, CHH-C(O)NH), 2.86 (1H, ddd, ²J_{HH} = 18.6 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz and ³J_{HH} = 5.7 Hz, CHH-C(O)tBu), 3.06 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.0 Hz and ³J_{HH} = 4.3 Hz, CHH-C(O)NH), 4.07-4.16 (1H, m, CH-S), 4.65 (2H, q, ³J_{HH} = 7.1 Hz), 7.60 (1H, bs), 8.25 (2H, bs), 9.07 (1H, NH, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.7 (CH₃), 26.5 (CH₃), 27.1 (CH₂), 33.6 (CH₂), 43.9 (CH₂), 44.2 (C), 46.5 (CH), 70.6 (CH₂), 117.4 (CH), 119.6 (CH), 132.1 (C, q, ²J_{CF} = 21 Hz), 139.5 (C), 168.8 (C), 213.5 (C), 217.4 (C)

Dithiocarbonic acid {1-[(3,5-dichloro-phenylcarbamoyl)-methyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-hexyl} ester ethyl ester

IV-25

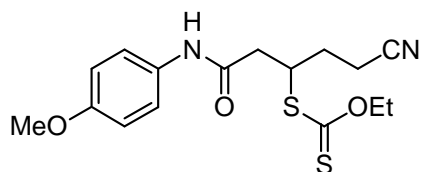


$C_{19}H_{25}Cl_2NO_3S_2$
 Mol. Wt.: 450.44 g.mol⁻¹
 Yield: 79 %
 Viscous yellow oil

Following the general procedure, reaction of 345 mg (1.50 mmol) of **IV-21** with 0.66 g (3.0 mmol) of **X1** using 90 mg (0.23 mmol) of DLP afforded 0.53 g of **IV-25** after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 14%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.13 (9H, s), 1.42 (3H, t, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 1.83-1.94 (1H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.67-2.84 (3H, m, CH₂-C(O)tBu and CHH-C(O)NH), 2.96 (1H, dd, ²J_{HH} = 15.5 Hz and ³J_{HH} = 4.6 Hz, CHH-C(O)NH), 4.05-4.11 (1H, m, CH-S), 4.64 (2H, q, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 7.09 (1H, bs), 7.61 (2H, bs), 8.54 (1H, NH, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.7 (CH₃), 26.5 (CH₃), 27.2 (CH₂), 33.8 (CH₂), 43.6 (CH₂), 44.2 (C), 46.8 (CH), 70.5 (CH₂), 118.2 (CH), 124.1 (CH), 135.1 (C), 139.7 (C), 168.5 (C), 213.6 (C), 216.4 (C)

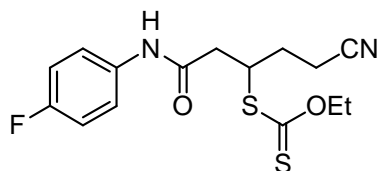
Dithiocarbonic acid {3-cyano-1-[(4-methoxy-phenylcarbamoyl)-methyl]-propyl} ester ethyl ester**IV-26**

$C_{16}H_{20}N_2O_3S_2$
 Mol. Wt.: 352.47 g.mol⁻¹
 Yield: 92 %
 Viscous yellow oil

Following the general procedure, reaction of 252 mg (1.32 mmol) of **IV-17** with 0.43 g (2.64 mmol) of **X2** using 90 mg (0.23 mmol) of DLP afforded 0.43 g of **IV-26** after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 40%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.45 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 2.12-2.22 (1H, m, CHH-CH₂CN), 2.30-2.38 (1H, m, CHH-CH₂CN), 2.51-2.67 (2H, m, CH₂-CN), 2.76 (1H, dd, ²J_{HH} = 15.0 Hz and ³J_{HH} = 7.7 Hz, CHH-C=O), 2.91 (1H, dd, ²J_{HH} = 15.0 Hz and ³J_{HH} = 5.2 Hz, CHH-C=O), 3.80 (3H, s), 4.21-4.28 (1H, m, CH-S), 4.67 (2H, q, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 7.31 (1H, bs), 7.39-7.43 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.6 (CH₃), 15.0 (CH₂), 29.6 (CH₂), 41.1 (CH₂), 46.1 (CH), 55.3 (CH₃), 70.5 (CH₂), 114.0 (CH), 119.1 (C), 122.0 (CH), 130.4 (C), 156.4 (C), 167.6 (C), 212.6 (C)

Dithiocarbonic acid {3-cyano-1-[(4-fluoro-phenylcarbamoyl)-methyl]-propyl} ester ethyl ester**IV-27**

$C_{15}H_{17}FN_2O_2S_2$
 Mol. Wt.: 340.44 g.mol⁻¹
 Yield: 89 %
 Viscous yellow oil

Following the general procedure, reaction of 269 mg (1.50 mmol) of **IV-19** with 0.48 g (3.0 mmol) of **X2** using 135 mg (0.34 mmol) of DLP afforded 0.46 g of **IV-27** after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 35%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.45 (3H, t, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 2.13-2.22 (1H, m, CHH-CH₂CN), 2.29-2.37 (1H, m, CHH-CH₂CN), 2.55 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz and ³J_{HH} = 7.5 Hz, CHH-CN), 2.63 (1H, ddd, ²J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz and ³J_{HH} = 6.5 Hz, CHH-CN), 2.78 (1H, dd, ²J_{HH} = 15.1 Hz and ³J_{HH} = 7.6 Hz, CHH-C=O), 2.93 (1H, dd, ²J_{HH} = 15.1 Hz and ³J_{HH} = 5.2 Hz, CHH-C=O), 4.21-4.27 (1H, m, CH-S), 4.67 (2H, q, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.45 (1H, bs), 7.46-7.49 (2H, m)

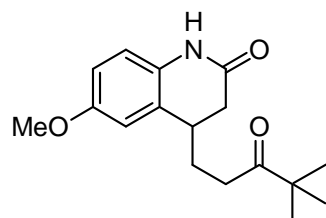
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 13.5 (CH₃), 15.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 41.0 (CH₂), 46.0 (CH), 70.6 (CH₂), 115.4 (CH, d, ²J_{CF} = 22.5 Hz), 119.1 (C), 121.9 (CH), 133.4 (C), 159.3 (C, d, ¹J_{CF} = 242 Hz), 167.9 (C), 212.5 (C)

III. General procedure for the synthesis of dihydroquinolinones

Method A. The isolated adduct (x mmol) was dissolved in chlorobenzene (10x mmol) and the resulting mixture was degassed at reflux under argon before adding portions of DLP (0.2x mmol) every 30 min until complete disappearance of the starting material. The solvent was then evaporated under reduced pressure.

Method B. A solution of the appropriate xanthate (n mmol) and olefin (1.5n-2n mmol) in 1,2-dichloroethane (2n ml) was refluxed for 15 min under a stream of argon before DLP was added (5%n mmol) from the top of the condenser. Portions of DLP (3%n mmol) were added every 90 min until complete consumption of the starting xanthate. The solvent was then evaporated and replaced by chlorobenzene (10n mmol). The mixture was refluxed for 15 min under argon before adding portions of DLP (0.2x mmol) every 30 min until complete disappearance of the intermediate. The solvent was then evaporated under reduced pressure.

4-(4,4-Dimethyl-3-oxo-pentyl)-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one

IV-28


$C_{17}H_{23}NO_3$
 Mol. Wt.: 289.37 g.mol⁻¹
 Yield: 42 %
 White solid
 Mp: 126-127 °C

Following method A, reaction of 0.49 g (1.19 mmol) of **IV-23** with 0.62 g (1.55 mmol) of DLP gave 145 mg of pure **IV-28** along with 37 mg (11 %) of reduced adduct after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 40%).

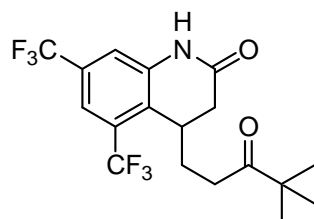
I.R (CCl₄) 3418, 3198, 3065, 2968, 2906, 1706, 1679, 1506, 1246 cm⁻¹

MS (m/z) 307 [M+NH₄]⁺, 290 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.14 (9H, s), 1.74-1.93 (2H, m, CH₂-CH-Ar), 2.48-2.59 (3H, m), 2.73 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.2 Hz and ³J_{HH} = 6.0 Hz, CHH-C(O)-N), 2.93-3.00 (1H, m, CH-Ar), 3.79 (3H, s, CH₃O), 6.71-6.74 (3H, m), 8.31 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 26.5 (CH₃), 27.6 (CH₂), 33.1 (CH₂), 33.6 (CH), 35.9 (CH₂), 44.1 (C), 55.6 (CH₃), 112.6 (CH), 113.6 (CH), 113.7 (CH), 116.7 (CH), 128.2 (C), 129.9 (C), 155.5 (C), 171.0 (C), 215.3 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 70.41 %	H: 8.08 %.
	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃ requires:	C: 70.56 %	H: 8.01 %.

4-(4,4-Dimethyl-3-oxo-pentyl)-5,7-bis-trifluoromethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one**IV-29**

$C_{18}H_{19}F_6NO_2$
 Mol. Wt.: 395.34 g.mol⁻¹
 Yield: 47 %
 White solid
 Mp: 145-147 °C

Following method A, reaction of 0.26 g (0.50 mmol) of **IV-24** with 0.30 g (0.75 mmol) of DLP gave 94 mg of pure **IV-29** along with 20 mg (10 %) of reduced adduct after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 25%).

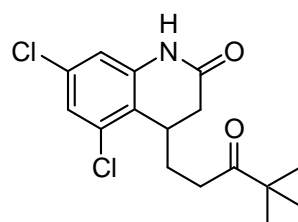
I.R (CCl₄) 2969, 1709, 1694, 1276, 1142 cm⁻¹

MS (m/z) 396 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.14 (9H, s), 1.76-1.89 (2H, m), 2.61-2.49 (1H, m, CHH-C(O)-tBu), 2.62-2.74 (3H, m, CHH-C(O)-tBu and CH₂-C(O)NH), 3.40-3.48 (1H, m, CH-Ar), 7.33 (1H, bs), 7.59 (1H, bs), 9.90 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 26.4 (CH₃), 26.6 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.4 (CH), 33.5 (CH₂), 44.3 (C), 116.7 (CH₂), 117.7 (CH), 122.9 (C, q, ¹J_{CF} = 273 Hz), 123.3 (C, q, ¹J_{CF} = 274 Hz), 128.9 (C, q, ²J_{CF} = 32 Hz), 130.4 (C, q, ²J_{CF} = 33 Hz), 130.6 (C), 138.9 (C), 170.8 (C), 214.6 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 54.61 %	H: 5.06 %.
	$C_{18}H_{19}F_2NO_2$ requires:	C: 54.68 %	H: 4.84 %.

5,7-Dichloro-4-(4,4-dimethyl-3-oxo-pentyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one**IV-30**

$C_{16}H_{19}Cl_2NO_2$
 Mol. Wt.: 328.23 g.mol⁻¹
 Yield: 56 %
 White solid
 Mp: 159-160 °C

Following method A, reaction of 0.53 g (1.18 mmol) of **IV-25** with 0.75 g (1.89 mmol) of DLP gave 217 mg of pure **IV-30** along with 31 mg (9 %) of reduced adduct after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 30%).

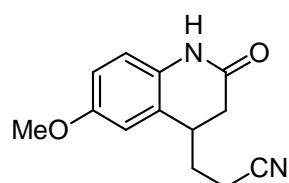
I.R (CCl₄) 3412, 3056, 2968, 1708, 1690 cm⁻¹

MS (m/z) 347, 345, 343 [M+NH₄]⁺, 330, 328, 326 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.13 (9H, s), 1.68-1.89 (2H, m), 2.50 (1H, ddd, ²J_{HH}=17.8 Hz, ³J_{HH}=8.8 Hz and ³J_{HH}=6.0 Hz, CHH-C(O)-tBu), 2.60-2.70 (2H, m, CHH-C(O)-tBu and CHH-C(O)NH), 2.72 (1H, dd, ²J_{HH}=16.6 Hz and ³J_{HH}=6.0 Hz, CHH-C(O)NH), 3.42-3.47 (1H, m, CH-Ar), 6.81 (1H, d, ⁴J_{HH}=1.9 Hz), 7.08 (1H, d, ⁴J_{HH}=1.9 Hz), 9.32 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 26.5 (CH₃), 26.8 (CH₂), 32.5 (CH), 33.3 (CH₂), 35.0 (CH₂), 44.1 (C), 114.9 (CH), 123.9 (CH), 133.6 (C), 133.9 (C), 138.6 (C), 171.0 (C), 214.9 (C)

3-(6-Methoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-propionitrile

IV-31


C₁₃H₁₄N₂O₂
 Mol. Wt.: 230.26 g.mol⁻¹
 Yield: 28 %
 White solid
 Mp: 130-132 °C

Following method A, reaction of 0.42 g (1.19 mmol) of **IV-26** with 0.67 g (1.67 mmol) of DLP gave 76 mg of pure **IV-31** along with 35 mg (13 %) of reduced adduct after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 60%).

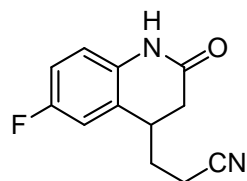
I.R (CCl₄) 3400, 3207, 2933, 2837, 2248, 1682, 1507, 1244 cm⁻¹

MS (m/z) 248 [M+NH₄]⁺, 231 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.87-1.94 (2H, m, CH₂-CH₂CN), 2.31 (1H, dt, ²J_{HH} = 17.0 Hz and ³J_{HH} = 7.6 Hz, CHH-CN), 2.39 (1H, dt, ²J_{HH} = 17.0 Hz and ³J_{HH} = 6.6 Hz, CHH-CN), 2.53 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.3 Hz and ³J_{HH} = 1.8 Hz, CHH-C=O), 2.85 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.3 Hz and ³J_{HH} = 6.1 Hz, CHH-C=O), 3.06-3.13 (1H, m, CH-Ar), 6.75-6.78 (2H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 9.44 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 15.0 (CH₂), 29.1 (CH₂), 35.3 (CH), 35.8 (CH₂), 55.6 (CH₃), 113.3 (CH), 113.8 (CH), 117.2 (CH), 119.0 (C), 125.9 (C), 129.7 (C), 155.7 (C), 170.4 (C)

3-(6-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-propionitrile

IV-32


C₁₂H₁₁FN₂O
 Mol. Wt.: 218.23 g.mol⁻¹
 Yield: 29 %
 White solid
 Mp: 190-192 °C

Following method A, reaction of 0.45 g (1.32 mmol) of **IV-27** with 0.84 g (2.11 mmol) of DLP gave 95 mg of pure **IV-32**, along with 30 mg (9 %) of reduced adduct after flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 60%).

I.R (CCl₄) 2929, 2245, 1670, 1501, 1385, 1231 cm⁻¹

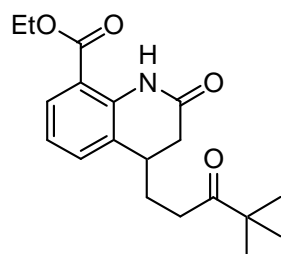
MS (m/z) 236 [M+NH₄]⁺, 219 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.90-1.96 (2H, m, CH₂-CH₂CN), 2.32 (1H, dt, ²J_{HH} = 17.1 Hz and ³J_{HH} = 7.5 Hz, CHH-CN), 2.41 (1H, dt, ²J_{HH} = 17.1 Hz and ³J_{HH} = 6.6 Hz, CHH-CN), 2.54 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.4 Hz and ³J_{HH} = 2.7 Hz, CHH-C=O), 2.86 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.4 Hz and ³J_{HH} = 6.1 Hz, CHH-C=O), 3.11-3.17 (1H, m, CH-Ar), 6.81-6.85 (1H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 8.94 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) 15.8 (CH₂), 30.2 (CH₂), 36.4 (CH), 36.5 (CH₂), 115.9 (CH, d, ²J_{CF} = 14.2 Hz), 116.1 (CH, d, ²J_{CF} = 14.8 Hz), 118.4 (CH, d, ³J_{CF} = 8.0 Hz), 122.0 (C), 129.1 (C, d, ³J_{CF} = 7 Hz), 135.8 (C), 159.2 (C, d, ¹J_{CF} = 238 Hz), 170.6 (C)

4-(4,4-Dimethyl-3-oxo-pentyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-8-carboxylic acid ethyl ester

IV-33



C₁₉H₂₅NO₄
Mol. Wt.: 331.41 g.mol⁻¹
Yield: 47 %
Viscous yellow oil

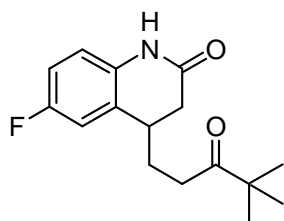
Following method B, reaction of 0.63 g (2.70 mmol) of **IV-18**, 0.33 g (1.50 mmol) of xanthate **X1** and 0.84 g (2.11 mmol) of DLP afforded 232 mg of **IV-33** along with 61 mg (12 %) of reduced adduct after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (8 to 20%)

I.R (neat) 3315, 2969, 1682, 1603, 1480, 1465, 1264, 1189, 1152, 760, 732 cm⁻¹

MS (m/z) 349 [M+NH₄]⁺, 332 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.11 (9H, s, *t*-Bu), 1.39 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 1.73-1.90 (2H, m), 2.49 (2H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 2.54 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.4 Hz and ³J_{HH} = 3.0 Hz), 2.73 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.4 Hz and ³J_{HH} = 6.2 Hz), 3.01-3.06 (1H, m, CH-Ar), 4.36 (2H, q, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 6.97-7.02 (1H, m), 7.29-7.31 (1H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 10.51 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.2 (CH₃), 26.4 (CH₃), 27.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 35.3 (CH₂), 35.5 (CH), 44.1 (C), 61.3 (CH₂), 113.8 (C), 121.5 (CH), 127.9 (C), 129.6 (CH), 132.7 (CH), 139.3 (C), 167.1 (C), 169.8 (C), 215.0 (C)

4-(4,4-Dimethyl-3-oxo-pentyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one**IV-34**

$C_{16}H_{20}FNO_2$
 Mol. Wt.: 277.33 g.mol⁻¹
 Yield: 36 %
 White solid
 Mp: 156-157 °C

Following method B, reaction of 0.37 g (2.07 mmol) of **IV-19**, 0.30 g (1.36 mmol) of xanthate **X1** and 0.85 g (2.14 mmol) of DLP afforded 138 mg of **IV-34** along with 64 mg (16 %) of reduced adduct after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 40%)

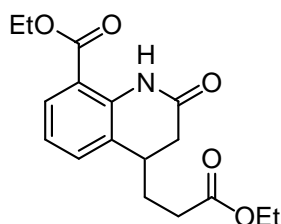
I.R (CCl₄) 3200, 3069, 2969, 2906, 1706, 1682, 1503, 1238 cm⁻¹

MS (m/z) 295 [M+NH₄]⁺, 278 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.13 (9H, s), 1.75-1.91 (2H, m), 2.48-2.54 (3H, m, CH₂-C(O)-tBu and CHH-C(O)NH), 2.74 (1H, dd, ²J_{HH}=16.4 Hz and ³J_{HH}=6.0 Hz, CHH-C(O)NH), 2.95-3.00 (1H, m, CH-Ar), 6.82-6.90 (3H, m), 9.74 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 26.4 (CH₃), 27.4 (CH₂), 33.0 (CH₂), 35.3 (CH₂), 35.6 (CH), 44.1 (C), 114.5 (CH, d, ²J_{CF} = 23 Hz), 114.7 (CH, d, ²J_{CF} = 23 Hz), 117.1 (CH), 128.6 (C, d, ³J_{CF} = 6.9 Hz), 132.6 (C), 158.6 (C, d, ¹J_{CF} = 241 Hz), 171.4 (C), 215.1 (C)

Elemental Anal.	Found:	C: 69.06 %	H: 7.24 %
	$C_{16}H_{20}FNO_2$ requires:	C: 69.29 %	H: 7.27 %

4-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-8-carboxylic acid ethyl ester**IV-35**

$C_{17}H_{21}NO_5$
 Mol. Wt.: 319.35 g.mol⁻¹
 Yield: 41 %
 Viscous yellow oil

Following method B, reaction of 0.53 g (2.26 mmol) of **IV-18**, 0.31 g (1.50 mmol) of xanthate **X3** and 0.89 g (2.23 mmol) of DLP afforded 197 mg of **IV-35** along with 26 mg (5 %) of reduced adduct after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 25%)

I.R (neat) 3315, 2981, 2932, 1732, 1682, 1603, 1483, 1466, 1257, 1190, 1183, 761 cm⁻¹

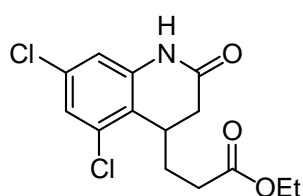
MS (m/z) 337 [M+NH₄]⁺, 320 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.26 (3H, t, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 1.39 (3H, t, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 1.86-1.84 (2H, m, CH-CHAr), 2.22-2.36 (2H, m, CH-CO₂And), 2.57 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.4 Hz and ³J_{HH} = 3.0 Hz), 2.77 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.4 Hz and ³J_{HH} = 6.1 Hz), 3.00-3.07 (1H, m, CH-Ar), 4.11 (2H, q, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 4.37 (2H, q, ³J_{HH} = 7.2 Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.31-7.33 (1H, m), 7.90-7.93 (1H, m), 10.53 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.1 (CH₃), 28.7 (CH₂), 31.4 (CH₂), 35.5 (CH₂), 35.7 (CH), 60.5 (CH₂), 61.3 (CH₂), 113.8 (C), 121.5 (CH), 127.2 (C), 129.7 (CH), 132.9 (CH), 139.3 (C), 167.1 (C), 169.7 (C), 172.8 (C)

3-(5,7-Dichloro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-propionic acid ethyl ester

IV-36



C₁₄H₁₅Cl₂NO₃
Mol. Wt.: 316.18 g.mol⁻¹
Yield : 37 %
White solid
Mp: 165-166 °C

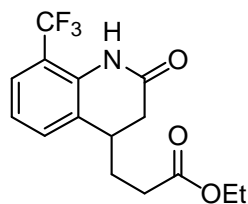
Following method B, reaction of 0.35 g (1.50 mmol) of **IV-21**, 0.21 g (1.0 mmol) of xanthate **X3** and 0.68 g (1.70 mmol) of DLP afforded 118 mg of **IV-36** along with 34 mg (11 %) of reduced adduct after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (10 to 30%)

IR (CCl₄) 3048, 2932, 1694, 1578, 1395, 1376, 1194, 1176 cm⁻¹

MS (m/z) 337, 335, 333 [M+NH₄]⁺, 320, 318, 316 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.27 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 1.82-1.98 (2H, m), 2.32 (1H, ddd, ²J_{HH} = 16.0 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz and ³J_{HH} = 6.7 Hz, CHH-CO₂Et), 2.44 (1H, ddd, ²J_{HH} = 16.0 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz and ³J_{HH} = 6.6 Hz, CHH-CO₂Et), 2.66 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.6 Hz and ³J_{HH} = 6.0 Hz, CHH-C(O)NH), 2.74 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.6 Hz and ³J_{HH} = 1.4 Hz, CHH-C(O)NH), 3.43-3.50 (1H, m, CH-Ar), 4.11 (2H, q, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 6.82 (1H, d, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz), 7.08 (1H, d, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz), 9.53 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 26.5 (CH₃), 26.8 (CH₂), 32.5 (CH), 33.3 (CH₂), 35.0 (CH₂), 44.1 (C), 114.9 (CH), 123.9 (CH), 133.6 (C), 133.9 (C), 138.6 (C), 171.0 (C), 214.9 (C)

3-(2-Oxo-8-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-propionic acid ethyl ester**IV-37**

$C_{15}H_{16}F_3NO_3$
 Mol. Wt.: 315.29 g.mol⁻¹
 Yield : 51 %
 Viscous pale yellow oil

Following method B, reaction of 3.4 g (15.0 mmol) of **IV-22**, 2.1 g (10.0 mmol) of xanthate **X3** and 7.2 g (18.0 mmol) of DLP afforded 1.61 g of **IV-37** along with 0.18 g (6 %) of reduced adduct after purification by flash column chromatography in Petrol / EtOAc (5 to 20%)

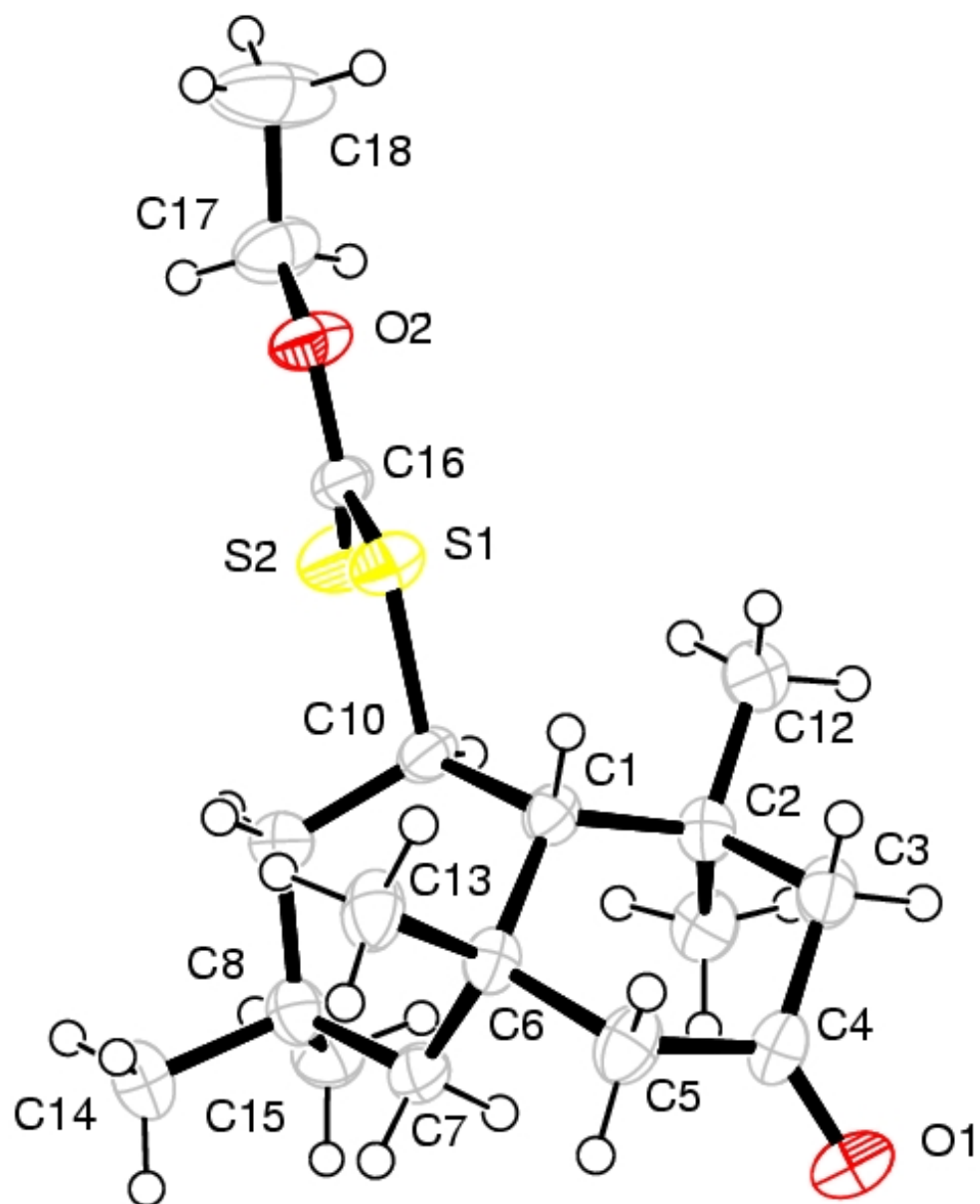
I.R (CCl₄) 3282, 2930, 2857, 1698, 1605, 1471, 1322, 1262, 1165, 1121 cm⁻¹

MS (m/z) 333 [M+NH₄]⁺, 316 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.19 (3H, t, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 1.80-1.91 (2H, m), 2.22-2.30 (2H, m), 2.54 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.2 Hz and ³J_{HH} = 3.0 Hz, CHH-C(O)NH), 2.74 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.2 Hz and ³J_{HH} = 6.0 Hz, CHH-C(O)NH), 2.98-3.04 (1H, m, CH-Ar), 4.06 (2H, q, ³J_{HH} = 7.0 Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 7.68 (1H, bs)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.2 (CH₃), 28.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 35.4 (CH₂), 35.8 (CH), 60.6 (CH₂), 115.8 (C, q, ²J_{CF} = 30 Hz), 122.5 (CH), 122.9 (C, q, ²J_{CF} = 270 Hz), 125-2-125.4 (CH, m), 128.3 (C), 132.1 (CH), 134.3 (C), 169.3 (C), 172.6 (C)

Annexe



Crystal data for compound III-30

Molecular formula	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ S ₂
Molecular weight	342.54
Crystal habit	colorless plate
Crystal dimensions(mm)	0.22x0.18x0.08
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a(Å)	11.9450(10)
b(Å)	19.7470(10)
c(Å)	8.1360(10)
α(°)	90.00
β(°)	103.4500(10)
γ(°)	90.00
V(Å ³)	1866.5(3)
Z	4
d(g·cm ⁻³)	1.219
F(000)	744
μ(cm ⁻¹)	0.290
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9389 min, 0.9771 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	27.44
HKL ranges	-15 14 ; -23 25 ; -10 10
Reflections measured	6281
Unique data	3849
R _{int}	0.0449
Reflections used	3259
Criterion	I > 2σ(I)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	205
Reflections / parameter	15
wR ₂	0.4124
R ₁	0.1483
Weights a, b	0.1000 ; 0.0000
GoF	3.023
difference peak / hole (e Å ⁻³)	2.547(0.176) / -0.644(0.176)